

**EINHEILUNG EINER B - TRICALCIUMPHOSPHAT -
GENTAMICIN - KOMBINATION IM TIERVERSUCH**

BRIGITTE RHOMBERG

1986

*Liss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie
der Universität München

Direktor: Professor Dr. Dr. D. Schlegel

Einheilung einer β -Tricalciumphosphat-
Gentamicin-Kombination im Tierversuch

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Brigitte Rhomberg
aus Weissenburg i. Bay.

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. D. Schlegel

Mitberichterstatter: ---

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.1986

Meinen Eltern in Liebe und
Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1. Einführung</u>	3
1.1. Historischer Überblick	
1.2. Soziale Bedeutung der Osteomyelitis- Therapie	6
<u>2. Literaturübersicht</u>	8
2.1. Osteomyelitis - Therapie heute	9
2.1.1. akute Osteomyelitis - hämatogene Osteomyelitis	
2.1.2. chronische Osteomyelitis	11
2.1.2.1. Saug - Spül - Drainage	13
2.1.2.2. Gentamicin - PMMA - Kugeln	15
2.1.2.3. Drug - Depots zur lokalen Antibiose	19
2.2. Gentamicin als Lokalantibiotikum	26
<u>3. Problemstellung</u>	28
3.1. Tricalciumphosphat (TCP) als Implantatwerkstoff	30
3.1.1. chemisch - physikalische Beschreibung	
3.1.2. biologisches Verhalten - therapeutische Anwendung des TCP	33
3.2. Fragestellung	48
<u>4. Tierexperimenteller Teil</u>	49
4.1. Versuchsdurchführung, Material, Methode	
4.1.1. Versuchstiere, Implantations - Material	
4.1.2. Operationsdurchführung	54

	Seite
4.2. Zeitplan und Tierhaltung	56
4.3. Untersuchungsmethoden	59
4.3.1. Röntgen	
4.3.2. Gewinnung und Aufbereitung der histologischen Präparate	
4.3.3. Urinanalyse	62
<u>5. Ergebnisse</u>	64
5.1. Gentamicin - Ausscheidung im Urin	
5.2. Beschreibung der Röntgenbefunde	65
5.3. Beschreibung der histologischen Befunde	68
5.4. Zusammenfassung der Befunde	75
<u>6. Diskussion</u>	76
<u>7. Zusammenfassung</u>	82
<u>8. Literaturverzeichnis</u>	83

1. Einführung

1.1. Historischer Überblick (C.Burri (12))

Die posttraumatische Osteomyelitis ist möglicherweise so alt wie die Menschheit selbst. Der von dem Holländer E. Dubois 1891 entdeckte älteste menschliche Skelettfund, der etwa 500.000 Jahre alte Femur des Java-Menschen (*Pithecanthropus erectus*), weist nämlich krankhafte Veränderungen auf, die als Folgezustand eines durch Osteitis komplizierten Knochenbruchs gedeutet werden können.

Sichere Zeichen einer abgelaufenen eitrigen Knochenentzündung weisen die Überreste des Neandertalers aus der letzten Eiszeit auf.

Die Behandlung der Knocheneiterung 5000 - 3000 v. Chr. bestand im alten Ägypten aus Schienung der langen Röhrenknochen durch Rindenstücke und Umschläge mit Schlangen und Fröschen (Papyrus Smith).

Die Chinesen brachten auf den entzündeten Bezirk verschiedene Pflanzen sowie kleine Holzstückchen auf und zündeten diese an. Das langsame Verbrennen sollte eine Gegenreaktion bewirken. Diese Methode wurde über viele Jahrhunderte hinweg angewandt und sogar noch von Dupuytren im 19. Jahrhundert empfohlen.

Hippokrates (300 - 200 v. Chr.) maß "Ruhe und Immobilisation" der erkrankten Extremität allergrößte Bedeutung zu. Galen schrieb 131 v. Chr. über offene Frakturen und pries den "pus bonum et laudabile" bei der Behandlung von Wunden.

In den folgenden Jahrhunderten geriet das meiste, aus dem Altertum überlieferte Erfahrungsgut in Vergessenheit. Theoderich empfahl 1266 die trockene Wundbehandlung und sprach sich gegen Galens Doktrin vom "pus laudabile" aus. Zur lokalen Behandlung gebrauchte er

Weinumschläge und zur allgemeinen Wundheilungsstimulation alkoholische Getränke. Um 1290 versuchte Mondeville, infizierte Wunden durch ständige Spülung mit gekochtem Quellwasser zu reinigen und somit Eiterungen zu vermeiden.

Auch Paracelsus (1493 - 1541) sprach sich für eine strenge Reinhaltung aus. Trotzdem stellte im 16. Jahrhundert die Amputation noch immer die geläufige Behandlungsweise schwerer und infizierter Knochenverletzungen dar.

Die Entdeckung der Bakterien durch Pasteur (1864) leitete eine neue Epoche in der Behandlung der Ostitis ein.

Einen weiteren Fortschritt stellte die Idee des amerikanischen Chirurgen Hamilton (1882) dar, die Wundbehandlung durch das Einbringen eines Seeschwammes in den Knochendefekt zu verbessern. Dieser sollte als Stützgerüst für die Formation neuen Knochens dienen.

1873 beschrieb der deutsche Chirurg Franz König wohl als erster die lokale antiseptische Behandlung mittels geschlossener Spül drainage. Die Infektion konnte mit Chlorzinklösung beherrscht werden, und es stellte sich "lebhaft e Granulation" ein, die in Vernarbung überging.

Die Tabelle I gibt einen Überblick über die Vielzahl therapeutischer Ansätze zur Behandlung der Osteomyelitis in der Vergangenheit. Auch in früherer Zeit stellte die Osteomyelitis in gleicher Weise für Patienten und Behandler ein bedrückendes Problem dar, zu dessen Bewältigung man große Anstrengungen unternahm.

Tabelle I

Historischer Überblick (in Anlehnung an BURRI)

Lokalbehandlung von osteomyelitischen Knochenhöhlen

Methode	Autor	Jahr
Knochentransplantation	MERREM	1809
Chlorzink-Spüldrainage	KÖNIG	1873
Desinfizierter Seeschwamm	HAMILTON	1881
Gummi-, Blei- u. Eisenkugeln	VON LESSER	1884
Entkalkte Knochenpäne m. Jodoform	MIDDELDORPF	1889
Elfenbein	GLUCK	1892
Gips-Knochenplombe m. Karbol	DREESMANN	1893
Platiniridium m. Kautschuk	PEAN	1894
Kupferamalgam	MAYER	1895
Blutkoagel m. Jodoformstärke u. Karbol	NEUBER	1896
Muskeltransposition	AF SCHULTEN	1897
Geglühter Tierknochen	GROSSE	1899
Jodoform-Plombe	V. MOSETIG-MOORHOF	1904
Jodoform-Walrat	KOTZENBERG	1907
Periostlappenplastik	MOSZKOWICZ	1917
Paraffin	KAPELUSCH	1918
Autologe Knochentransplantation	LEXER	1919
Autologe Spongiosatransplantation	MATTI	1932
Lebertrangips	LÖHR	1936
Steriler Seesand	HETZAR	1944
Oxycel-Gelfoam	BUCHMAN	1947
Eigenblut-Antibiotika-Plombe	WINTER	1951
"Kieler-Knochen-span"	BAUERMEISTER	1959
Saug-Spüldrainage	WILLENEGGER (97)	1962
Kältekonservierter Fremdknochen	DAHMEN	1965
Polyamidfasern	LANG	1969
Palacos R-Gentamicin	KLEMM (49)	1974
PMMA-Gentamicin	KLEMM (47)	1974
Taurolin-Gel	BURRI (14)	1979
TCP m. Jodpolyvidon	EITENMÜLLER (21)	1983

1.2. Soziale Bedeutung der Osteomyelitis-Therapie

In der Gegenwart hat die operative Fraktur - Therapie seit Einführung der sog. Plattenosteosynthesen wegen der so möglichen raschen Mobilisation der Patienten zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Natürlich sind für alle Osteosynthesen strenge Asepsis Voraussetzung. Trotzdem sind - wie bei offenen Knochenwunden generell - die Gefahren einer traumatischen Osteomyelitis deutlich angestiegen.

In wirtschaftlicher Hinsicht ist die Therapie der post-traumatischen Osteomyelitis wegen des langwierigen Verlaufs ein bedeutsamer Kostenfaktor (Daßbach (16)). Außerdem muß man die Dauer der Arbeitsunfähigkeit und den nach dem Unfall verbleibenden Grad der Minderung der Erwerbsfähigkeit als sozialen Einschnitt in das Leben des Patienten in Betracht ziehen.

Klemm und Junghans (48) haben aus brufsgenossenschaftlichen Akten Behandlungsdauer, -kosten und Rentenaufwand bei Ober- und Unterschenkelfrakturen errechnet. Dabei haben sie auf die enormen Unterschiede zwischen "regulärem" Heilverlauf und dem durch eine Osteomyelitis komplizierten hingewiesen. Bei den untersuchten Fällen schwankten die durchschnittlichen Kosten pro Patient zwischen 79.000,- DM und 385.000,- DM bei Oberschenkelbrüchen und zwischen 75.000,- DM und 200.000,- DM bei Unterschenkelfrakturen.

Für den Betroffenen ist es nicht selten von existentieller Bedeutung, ob diese Komplikation vermieden wird; für den Versicherungsträger führt sie zu Aufwendungen, die um ein Vielfaches höher sind, als bei regulärem Heilverlauf.

Die Ergebnisse der Frakturbehandlung haben für die Unfallversicherung insofern eine besondere Bedeutung, weil mehr als 60 % der Renten eines Jahrgangs auf Kno-

chenbrüche mit und ohne begleitende Verletzungsfolgen durch Arbeitsunfälle zurückzuführen sind. Der Anteil der offenen Frakturen beträgt etwa 8 % ; im Bereich des Unterschenkels einschließlich Kniegelenk und Knöchel liegt er bei 11 % , im Bereich der Hand und der Handwurzeln bei über 25 % .

Kieferbrüche führen praktisch nie zu Rentenansprüchen auf Dauer, daher sind die Fallzahlen der Unfallversicherer offenbar zu gering, um in Prozentzahlen registriert zu werden (16).

2. Literaturübersicht

2.1. Osteomyelitis-Therapie heute

Knocheninfektionen stellen für den Zahnarzt im Gegensatz zur Allgemeinchirurgie in der Regel kein besonderes therapeutisches Problem dar. Gemeint sind die häufigen Infektionen des Alveolarfortsatzes, die in der alltäglichen Praxis in Form von marginalen Parodontopathien, Zahngranulomen oder infizierten Alveolen nach Zahnextraktion auftreten. Derartige Erkrankungen sprechen im allgemeinen auf eine Beseitigung der örtlichen Ursachen und Maßnahmen der offenen Wundbehandlung ausgezeichnet an. Dagegen erfordern die verschiedenen Formen der akuten und chronischen Osteomyelitis, der Radioosteonekrose und der Bruchspaltosteomyelitis oft einen erheblichen therapeutischen Aufwand (Randzio 1985 pers. Mitteilung).

2.1.1. akute Osteomyelitis - hämatogene Osteomyelitis

Obwohl in der antibiotischen Ära die hämatogene Osteomyelitis ihre früheren Schrecken verloren hat, stellt sie immer noch eine sehr ernstzunehmende Diagnose dar (Härle 1983 (36)). Sie ist in erster Linie eine Erkrankung des Wachstumsalters, eine allgemeine Affektion mit Organmanifestation (Burri 1983 (13)).

Ausgehend von einem Nabelinfekt, einer Furunkulose o. ä. können pathogene Keime auf dem Blutweg (Axhausen zitiert nach Gabka u. Schlegel (83)) verschleppt werden und in den Endkapillaren der Extremitätenknochen (Epiphysenregion) eine Infektion auslösen. Entsprechend können sie auch in dem ähnlich angelegten Gefäßnetz des Zahnkeimlagers zur Zahnkeimosteomyelitis führen. In der Folge kann es zu einer Zerstörung des Knochens, der Wachstumszentren im Kiefer und zur Ausstoßung der Zahnkeime kommen.

Die Behandlung der frühkindlichen Kieferosteomyelitis, die auch auf einer rhinogenen Infektion beruhen kann (Gabka u. Schlegel (83)), wird durch die systemische Chemotherapie bestimmt. Ehe eine Resistenzbestimmung vorgenommen werden kann, die aber immer anzustreben ist, sollte man im Hinblick auf die hohe Unempfindlichkeitsrate der Staphylokokken (über 80 % der verursachenden Erreger) gegenüber Penicillin sofort die Therapie mit Breitband-Antibiotika beginnen.

Heute gehören Todesfälle und sekundäre Organmanifestation zu den Seltenheiten, jedoch werden nach unsachgemäßer medikamentöser Behandlung Rezidive beobachtet (Schlegel 1967 (83)).

Härle (36) warnt aber davor, daß in einigen Fällen nur eine Besserung des Allgemeinbefindens erreicht wird und gleichzeitig die Knocheninfektion weiterschwelt und irreparable Schäden an den Wachstumsfugen und Gelenkkörpern verursachen kann. Besonders in den Fällen, in denen es schon zu einer eitrigen Gewebseinschmelzung oder röntgenologisch zu Osteolysen gekommen ist, behandelt er zusätzlich zur Knochenrevision mit der temporären Implantation von Septopal[®]-Ketten, die ja auch bei der chronischen Knocheninfektion benützt werden (siehe dort).

So hat neben der medikamentösen Versorgung immer die chirurgische Intervention ihren Platz. Dabei gilt aber für die Kieferchirurgie die Regel, bei Weichteilabszessen zwar großzügig zu eröffnen und zu drainieren, dagegen Revisionen im Oberkiefer möglichst knochenerhaltend vorzunehmen. Beispielsweise bei Kindern haben sich in manchen Fällen Sequester noch einbauen können. Auch Zahnkeime sollten geschont werden. Wegen der Zahnkeimverlagerung oder auch bei Gelenkschädigung kann eine kieferorthopädische Nachsorge erforderlich werden (83).

2.1.2. chronische Osteomyelitis

Die Mehrzahl der Kieferosteomyelitiden entsteht im Zusammenhang mit den Zähnen (Wagner et al. 1983 (92); Randzio et al. 1984 (76)).

Im Gegensatz zu den eingangs erwähnten, einfach zu behandelnden dentoalveolären Knocheninfektionen müssen wir von einer chronischen Osteomyelitis ausgehen, wenn der Erkrankungsprozeß trotz Beseitigung der dentogenen Ursache im Knochen persistiert oder sich sogar noch ausbreitet. Die Ursache für den Umschwung einer dentogenen Infektion in eine Osteomyelitis liegt wohl noch im unklaren. Eine Rolle mag die Entwicklung eines Knochensequesters als Keimreservoir, das der körpereigenen Abwehr nicht mehr direkt zugänglich ist, spielen. Allerdings stellen sich gleichzeitig mit der Ausbildung von Sequestern auch reparatorische Vorgänge am Knochen ein (Harnisch (37)), die zur Knochenproduktion und zum Ersatz der abgestorbenen Teile führen. Diese Totenlade, wie man diese Knochenneubildung in ausgeprägten Fällen bezeichnet, umgibt den gesamten nekrotischen Bezirk, schützt den Kiefer vor Bruch und Deformierung und bewirkt eine erhebliche Auftreibung des Knochens im erkrankten Bezirk. Von großer Bedeutung für die Ausbildung einer Totenlade ist ein vitales, unbeschädigtes Periost.

Im Verlauf langfristiger Entzündungsprozesse bilden sich infolge Vernarbung und Fibrose Gefäßalterationen, die von einer typischen Sklerosierung der Spongiosa begleitet sind (Probst 1983 (75)).

Für den Verlauf der Osteomyelitis sind neben der Reaktionslage des Organismus auch Art, Virulenz und Quantität der beteiligten Bakterienflora und die von ihr produzierten Toxine von Bedeutung.

Entsprechend diesen pathogenetischen Vorstellungen werden die therapeutischen Grundsätze bei der Therapie der Osteomyelitis ausgerichtet (Burri (14)).

Während man die Zweckmäßigkeit einer systemischen Antibiose unterschiedlich beurteilt und sie wohl nur bei den haematogen ausgelösten Formen (siehe dort) weitgehend unbestritten ist, steht allgemein die chirurgische Revision des infizierten Knochens mit Entfernung der Sequester des Hart- und Weichgewebes und ggf. Ruhigstellung des frakturierten oder frakturgefährdeten Knochens im Vordergrund der Therapie.

Wassmund (zitiert nach Harnisch (37)) hält den Reiz des toten Knochens und der Eiterung bedeutsam für eine gute periostale Reaktion; er rät deshalb von einer frühzeitigen Entfernung des Sequesters ab (37).

Nach der Drainage abszedierender Prozesse folgt die Sanierung des ostitischen Herdes durch erwähnte Ausräumung infizierter Hart- und Weichgewebe; Fremdkörper und Osteosynthesematerial können Infektionen unterhalten und werden entfernt.

Schon bald nach Beginn einer Kieferosteomyelitis mit Ausbreitung der Eiterung sind die Zähne im erkrankten Gebiet gelockert. Nach aller Erfahrung lassen sich jedoch solche mobilen Zähne, sofern sie vital sind und vom Zahnhalteapparat her erhaltungswürdig erscheinen, bei der Therapie schonen. Nur gelegentlich kommt es einmal vor, daß Zähne in einem Sequester stehen, so daß ihre Mitentfernung bei der Sequestrotomie unumgänglich ist (Harnisch (37)).

Die Abtragung des toten Knochens soll nach Möglichkeit von der Mundhöhle aus vorgenommen werden, ein Vorgehen, das meist ohne Schwierigkeit durchführbar ist. Längeres Tamponieren des Wundbettes ist zu vermeiden, da es die Knochenregeneration stört. Nur bei starker Sekretion ist der Sekretabfluß durch Gummidrains zu sichern.

2.1.2.1. Saug-Spül-Drainage

Im Sinne eines Feindebridements wirkt die Saug-Spül-Drainage, deren positive Effekte bereits von Willenegger 1962 (97) hervorgehoben wurden. Aufgrund der Erfahrungen am Krankenbett wirkt die Spül-drainage hauptsächlich durch den mechanischen Spüleffekt, wobei die infizierte Oberfläche in ihrer Gesamtheit erfaßt werden muß. Demzufolge fordert Willenegger ausreichende Eröffnung des Infektionsherdes, um ihn bis hinunter in die kleinsten Taschen und Logen dem Spülsystem zugänglich zu machen. In diesem Sinne war die Spül-drainage grundsätzlich eine Hilfsmaßnahme, um dem Prinzip "ubi pus ibi evacua" auf mechanischem Wege Nachdruck zu verschaffen. Willenegger gab stets der "offenen Spül-drainage" den Vorzug und hielt das geschlossene Vorgehen wegen Retentionsgefahr und ungenügender Erfassung der infizierten Oberfläche für problematisch. Retentionen sind immer mit der großen Gefahr von Exazerbation und Propagation des Infektes verbunden.

Das Instillationsdrain oder mehrere solcher Drains müssen an zentraler Stelle eingesetzt werden, damit die Flüssigkeit vom Zentrum nach der Peripherie spült. Dazu muß das System laufend überwacht und kontrolliert werden. Ein antibiotischer Zusatz zur Spülflüssigkeit ist erst in zweiter Linie von Bedeutung. Im Anschluß an die Penicillin-Aera verwendete er lange Zeit Chloromycetin, das dann später wegen zunehmender Resistenzbildung aufgegeben wurde. Nun folgte die Wahl des Antibiotika-Zusatzes hauptsächlich nach dem Antibiogramm. Seit 1966/67 wurde ausschließlich Polybactrim verwendet. Der Nachteil der Saug-Spül-drainage liegt aber in dem hohen und langwährenden pflegerischen Aufwand, der Gefahr der sekundären Keimbesiedelung des Spülsystems

und der Belästigung des Patienten, besonders wenn sie im Kieferbereich angelegt werden mußte.

Es bedarf besonderer hygienischer Vorkehrungen, um Infektionen mit Hospitalismuskkeimen zu verhüten. Obwohl man in der Kiefer-Gesichtsregion von einer höheren Widerstandsfähigkeit der Knochen gegenüber Infektionen ausgeht, so sind auch hier immer wieder posttraumatische und zumeist dentogene Entzündungen zu verzeichnen. Im Speichel und Sekret des Nasenrachenraumes finden sich nämlich 4×10^8 Keime/ml (Sonntag 1981 (88)).

2.1.2.2. Gentamicin-PMMA-Kugeln und Ketten (Septopal[®])

Neben der Saug-Spül-Drainage hat in den letzten Jahren die Implantation von Gentamicin-Polymethacrylsäuremethylester-Kugeln (= Gentamicin-PMMA-Kugeln und Ketten = Septopal[®])¹⁾ eine erhebliche Verbesserung in der Therapie der Osteomyelitis gebracht (Klemm 1974 (48), Härle 1978 (36), Guo Fen 1980 (34), Jenny 1980 (42).

Diesem neuartigen Therapiekonzept liegt der Gedanke zugrunde, nach der chirurgischen Revision einen antibiotischen Wirkstoff lokal zu applizieren, da er auf dem Blutwege den Ort der Infektion im Knochen nicht in ausreichender Konzentration erreicht. Septopalkugeln werden seit 1974 in der Extremitätenchirurgie (Asche (2), Dingeldein (19), Eberle (20), Engler (23), Goudarzi (30), De Groote (32), Jelinek (41)) und seit 1978 in der Kieferchirurgie (Gruh u. Frenkel (33)) angewandt. Es stehen Kugeln aus Polymethylmetacrylat von 7 mm Ø mit einem Gehalt von 7,5 mg Gentamicinsulfat und in miniaturisierter Form ellipsoide Körper (3 x 5 mm) mit 2,8 mg Gentamicinsulfat zur Verfügung. Die Kunststoffkörper sind auf einem polyfilen chirurgischen Draht zu Ketten von 10 bis 60 Gliedern aufgereiht. Nach der üblichen chirurgischen Revision des infizierten Gebietes werden sie in den Knochen oder die Weichteile eingelegt. (Abb.:1).

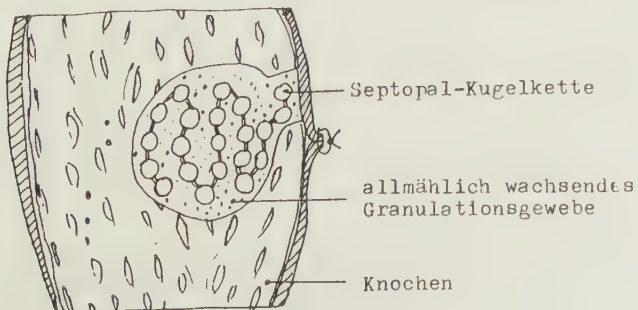


Abb.:1

1) Hersteller: Fa.E.Merck Darmstadt

Bei kurzfristig temporärer Applikation zur Knocheninfekt-sanierung ohne geplante weitere operative Eingriffe ist die Entfernung der Septopal-Kette leicht möglich, wenn bei Implantation die letzte Kugel der Kette das Hautniveau überragt. Innerhalb von 10 bis 14 Tagen wird die Kette durch Zug an dieser Kugel entfernt, dabei wird eine Nar-kose empfohlen. Bei längerfristig temporärer Applikation wird die Kette vollständig in die infizierte Knochenhöhle versenkt und später ggf. auch im Zusammenhang mit einem operativen Eingriff wie einer Spongiosaplastik oder Re-implantation einer Endoprothese nach ein bis drei Monaten entfernt. Bei diesen Indikationen dient die Kette zusätz-lich als Platzhalter für die Spongiosa oder andere Implan-tate in einem dann infektfreien Raum.

Das eigentlich neue an diesem Konzept ist die antibioti-sche Depotwirkung, d.h. Gentamicin wird bis zu mehreren Monaten kontinuierlich abgegeben (Abb.:2). Es besitzt ein breites Erregerspektrum, so daß bei den hohen, nur lo-kal zu realisierenden Wirkdosen kaum Resistenzentwicklun-gen beobachtet werden (Abb.:3) (Kayser 1981 (45), Merck (60)).

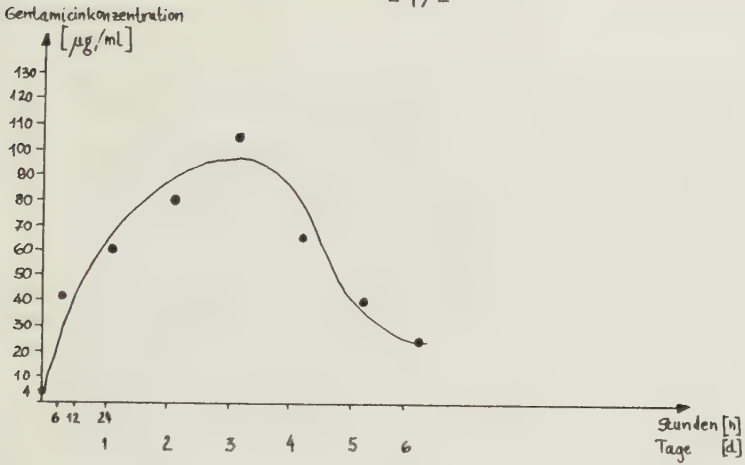


Abb.: 2

Mittlere Gentamicinkonzentration im Wundsekret (—●—) bei 12 Patienten nach Implantation von Septopal[®] - Kugeln (49).

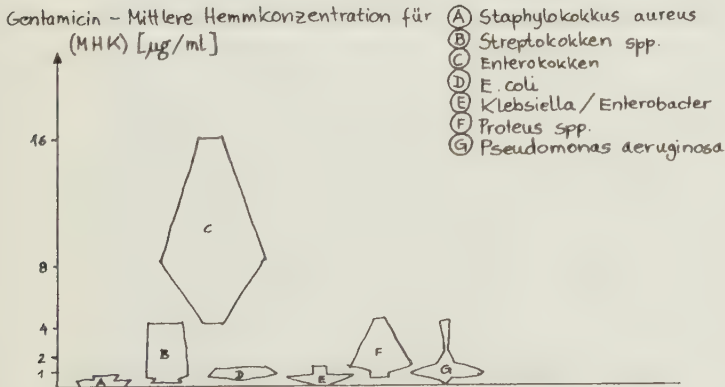


Abb.: 3

Die wichtigsten Erreger bei Knochen- und Weichteilinfektionen und ihre Gentamicin-Empfindlichkeit (60).

Voraussetzung für eine systemische oder lokale Antibiotikatherapie ist die Empfindlichkeit des verursachenden Erregers (zu 77 % *Staphylococcus aureus* (Kayser (45)) für das gewählte Medikament. Es wird von Kayser vorgeschlagen, Stämme mit einer Hemmung bis zu 50 mg Gentamicin/ml als empfindlich für diese lokale Behandlung einzustufen.

Während die Gentamicin-PMMA-Kugeln in der Allgemeinchirurgie meistens offen implantiert werden, so daß man sie nach 7 - 10 Tagen einfach aus der Knochenhöhle extrahieren kann, hat sich auf kieferchirurgischem Gebiet auch die geschlossene Implantation für 2 bis 3 Monate bewährt (Gruh 1978 (33), Ludwig 1978 (58)). An dem Krankengut der Münchner Klinik für Kieferchirurgie wurden die Behandlungsergebnisse mit "Septopalkugeln" bei 50 Patienten mit den Resultaten nach rein chirurgischer Therapie bei 30 Kranken verglichen. Es zeigte sich, daß die positiven Ergebnisse bei der odontogenen Osteomyelitis nach Lokalantibiose um 19 % gestiegen waren. Die Rezidivrate war in dem Beobachtungszeitraum um 26 % gesenkt, die der wiederholten Rezidive um 13 % erniedrigt worden (Kirch 1985 (46)).

Ungünstige Ergebnisse brachten die Septopalkugeln bei der Strahlenosteomyelitis. Möglicherweise wird die ohnehin schlechte Blutversorgung des bestrahlten Knochens durch den separierenden Effekt des Fremdmaterials so sehr erschwert, daß die günstigen Wirkungen einer lokalen Langzeit-Antibiose nicht mehr zur Geltung kommen.

Bei der Strahlenosteomyelitis schlägt man auch die Therapie mit hyperbarem Sauerstoff vor, unter der Vorstellung, die gestörte Blutversorgung zu verbessern (Beumer et al. 1984 (4)).

2.1.2.3. Drug-Depots zur lokalen Antibiose

Nachdem bei den Septopal-Kugeln nach längerfristiger Applikation der operative Eingriff zur Entnahme als deutlicher Nachteil empfunden wird, erscheint die Suche nach resorbierbarem Trägermaterial für das antibakterielle Drug-Depot sehr verständlich.

Der Kontaminierungsgrad bei Eingriffen in der Knochenchirurgie spricht nach Lob ((57) 1983) für eine lokale Antibiose zur Prophylaxe und als ergänzende Maßnahme bei Knocheninfektionen (Tabelle II).

Aus Frankreich stammt ein Bericht über eine Gips-Knochenplombe, die mit Gentamicin, Lincomycin oder Fosfomicin kombiniert werden kann (Mackey et al. 1982 (59)).

Aufgrund günstiger Ergebnisse bei Taurolin[®] 1)-Spüllösungen, einem Sulfonamidderivat, bei der Behandlung des septischen Schocks und der Peritonitis wird Taurolin-Gel (= 4 % Taurolidin plus denaturiertes tierisches Kollagen) für die Therapie von Knocheninfektionen eingesetzt (Götz 1981 (28), Burri 1982 (14), Nentwig und Kniha (63)).

Im Rahmen kontrollierter Therapiestudien erproben Nentwig und Kniha (1984 (63)) das Sulfonamid-Derivat Taurolidin bei der Behandlung der Alveolitis in besonders therapieresistenten Verläufen zur Auffüllung von infizierten Knochenhöhlen und bei der Bruchspaltostitis. Die bisherigen Erfahrungen sollen vielversprechend sein, definitive Resultate liegen derzeit noch nicht vor. Verschiedene klinische Zentren des deutschsprachigen Raumes testen Kombinationspräparate aus einem Antibiotikum oder Antiseptikum und einem resorbierbaren Carrier-Material.

Zur Zeit ist die Frage, welche Träger- und Wirkstoffkombination die optimale Verbindung darstellt, sicher noch ungeklärt.

1) Hersteller: Geistlich-Pharma CH-6110 Wolhusen

Tabelle II

Gesichtspunkte zur Antibiose in der Knochenchirurgie
(n. LOB, 1983)

50 % der alloarthroplastischen Eingriffe (Hüfte) ergeben am
Ende der Op. einen positiven Keimnachweis im Wundgebiet.

25 % aller Hämatome sind kontaminiert (WILLENEGGER).

Der Kontaminierungsgrad im Wundgebiet nimmt mit der Op.-Zeit zu.

Ca. 10^6 Keime sind zur Entstehung einer Wundinfektion notwendig.

Ca. 10^2 Keime genügen für eine Infektion nach Implantation
eines Fremdkörpers.

Eitenmüller et al. (1983 (21)) geben aufgrund tier-experimenteller Osteomyelitisstudien dem PVP-Jod oder Flucloxacillin in Kombination mit dem biologisch abbaufähigen TCP den Vorzug.

Eitenmüller (21) beschreibt 1983 Versuche mit TCP als Drug-Depot für Polyvinylpyrrolidon-Jod-Komplex (= FVP-Jod), Fosfomycin und Flucloxacillin.

Bei 18 Bastardhunden wurden je 3 experimentell erzeugte osteomyelitische Herde an der Innenseite der Tibia durch die Applikation einer Antibiotikum/Antiseptikum-TCP-Granulat-Flombe mit Hilfe eines einzigen Eingriffes zum Abklingen gebracht. Die zum Vergleich durchgeführte Spongiosaplastik zeigte ebenfalls gute Ergebnisse, während bei ausschließlicher Verwendung von TCP-Granulat keine Ausheilung erzielt werden konnte.

Die Verwendung von Flucloxacillin-TCP-Granulat war hinsichtlich des schnellen Abklingens der Entzündungszeichen allen anderen angewandten Behandlungsverfahren überlegen. Die Röntgenaufnahmen der Knochenscheiben zeigten in allen Fällen nach Verwendung von PVP-Jod-TCP-Keramik-Granulat eine fast vollständige Resorption des Granulates im Beobachtungszeitraum von 9 Wochen.

1984 untersuchten Eitenmüller und Peters (22) im Tierversuch die Freisetzungskinetik von PVP-Jod aus TCP-Granula, die zur Verzögerung der Freisetzungsgeschwindigkeit einen Überzug aus biologisch abbaubarem Material erhalten hatten. Die Verwendung geeigneter Überzugsmaterialien gestattet es, hohe Gewebespiegel an PVP-Jod über längere Zeit aufrecht zu erhalten. Es kann hierdurch eine größere Behandlungssicherheit bei lokal antimikrobieller Osteomyelitisbehandlung angenommen werden.

Pfaffmann (74) weist auf die Bedeutung der Bakterientoxine hin. Während PVP-Jod die Toxizität mancher endogener Bakterientoxine erhöhen soll, könne das antitoxi-

sche und bakterizide Taurölin[®] verschiedene Toxine hemmen, z.B. das Bienengift, aber auch Endotoxine von Staph. aureus oder Bakteroides.

Nach Stemberger et al. (1983 (89)) befindet sich zur Zeit ein Kollagen-Gentamicin-Präparat in der klinischen Erprobung.

Schultheis (86) hat 1983 bei bisher 11 Patienten eine Kombination aus resorbierbarer Prolaminlösung (Ethibloc[®] ¹⁾) mit einem Antibiotikum (z.B. Tobramycin, Gentamicin), dem Antibiogramm entsprechend, eingesetzt.

Freie Antibiotikawahl und Resorbierbarkeit zeichnen auch Eigenblut, Fibrin und Kollagenplomben aus, jedoch ist die Freigabe der Chemotherapeutika rasch und nur kurzfristig (Schultheis 1983).

Die folgenden Tabellen **III** und **IV** fassen die Möglichkeiten der implantierbaren Drug-Depots mit resorbierbaren sowie mit nicht resorbierbaren Trägerstoffen zusammen.

1) Hersteller: Fa. Ethicon, 2000 Hamburg-Norderstett

Implantierbare Drug-Depots mit resorbierbaren Trägerstoffen

Trägersubstanz	Medikament	Indikation	Autor	Jahr
Gelatine Eigenblut Thrombin	Penicillin	Knochendefekt- füllung	Schulte	1959
Prolamin	Gentamicin	Osteomyelitis	Schultheis	1981
Kollagen	Taurolidin 4 %	Osteomyelitis	Götz	1981
Kollagen	Gentamicin	Osteomyelitis	Stemberger	1983
TCP	PVP-Jod	Osteomyelitis	Eiten- müller	1983
TCP	Flucloxacillin			
TCP	Fosfomycin			
HA 1)	Gentamicin		Gerlach et al.	1985
HA	Silberphosphat		Schmidt et al.	1985

1) nur bedingt resorbierbar

Tabelle IVImplantierbare Drug-Depots mit nicht resorbierbaren Trägerstoffen

Trägersubstanz	Medikament	Indikation	Autor	Jahr
Polydimethyl- siloxan	Megestrol- Acetat	Kontrazeption	Benagiano	1973
Silikon	Steroidhormone	Kontrazeption	Rosemann	1974
Silikon	Cefuroxime		Ryan	1978
Silikon	Gentamicin	Herzklappen- prothese (Endokarditis- prophylaxe)	Olanoff	1979
Polymethyl- methacrylat (Autopolymerisat)	Gentamicin	"Knochenzement" (Hüftgelenk- endoprothetik)	Buchholz	1970
Polymethyl- methacrylat	Gentamicin	Osteomyelitis Weichteil- infektionen	Klemm	1974
Polymethyl- methacrylat	Nebacetin + Bacitracin	"Knochenzement" (Hüftgelenk- endoprothetik)	Gartenmann	1973

1984 führten Petri und Schaberg (73) an zwei Hunden folgenden Versuch durch: Demineralisierte gefriergetrocknete Knochenspäne wurden mit Antibiotika und Gelatine gemischt und in Frakturen eingebracht, die vorher mit Staph. aureus kontaminiert worden waren. Sie verwendeten 200 µg Cephalothin-Puder mit 2 mg Tobramycin Puder. Das Implantationsmaterial enthielt somit die 1000fache minimale Hemmkonzentration. Die so behandelten Frakturen erwiesen sich als stabil und infektionsfrei.

Kopecek ((54),1984) versucht das Problem der kontrollierten Freisetzung eines Medikaments über die Biodegradierbarkeit von polymeren Oligopeptidketten zu lösen. Er verbindet synthetische Homopolymere (HPMA), die das Medikament tragen über oligopeptische Brücken. Es ist ihm möglich, sowohl das Molekulargewicht, als auch die Abbaufähigkeit der Trägermoleküle zu regulieren.

Anderson (1) bestimmte über die ³H-Gentamicin-Isotopen Aktivität die Freisetzung von Gentamicin aus einem Silikon-Gummi-System am Hund. Die spezielle Aufmerksamkeit galt der fibrinösen Kapsel, die das Implantat zumeist umgibt. Analysen im Gewebe erbrachten, daß sich die Freisetzung in dem Maße verringert, in dem, in Abhängigkeit die bindegewebige Einscheidung wächst.

Weitere Faktoren in der Pharmakokinetik eines Drug-Depots sind stichwortartig in der Tabelle V aufgeführt.

Tabelle V

Faktoren in der Pharmakokinetik eines Drug - depot - Implantates
(in Anlehnung an ANDERSON, 1981)

1. Ort der Implantation (Gewebeinteraktion ; fibröse Kapsel)
2. Löslichkeit
3. Proteinbindung
4. Metabolisierung
5. Retardierungsfaktoren (Porosität , Dichte , „Oberflächenversiegelung“)
6. Organverteilung
7. Ausscheidung

2.2. Gentamicin als Lokalantibiotikum

Die systemische Gabe von Gentamicin hat sich zur Bekämpfung zahlreicher Infektionen mit gramnegativen Erregern bewährt, z.B. bei Meningitis, Ventriculitis, Infektionen nach offenen Schädelverletzungen oder neurochirurgischen Eingriffen am Zentralnervenseptum und Osteomyelitis (18). Als Aminoglycosid kann Gentamicin zu verschiedenen Nebenwirkungen führen wie Vestibularis-, Hör- (Federspil 1976 (24)) und Nierenschäden (Kosek 1974 (55)). Mit anderen Medikamenten ist eine Wechselwirkung möglich, z.B. kann mit Halothan die neuromuskuläre Blockade erhöht werden (18).

Die Dosierung ist gewichtsabhängig; anzustreben ist bei einer Erhaltungsdosis von 2-3 mg/kg pro Tag eine Serumkonzentration von 4 µg/ml. Zur Kontrolle dienen der Gentamicin-Serum-Spiegel und die Kreatinin-Clearance (Dahlgren 1975 (15)). Ab 10 µg/ml Serum können Nierenschädigungen auftreten.

Bei der lokalen Anwendung von Gentamicin, wie in den schon erwähnten Septopal-Kugeln, sind infolge niedriger Gentamicin-Konzentrationen im Serum (= 0,5 µg/ml) und im Urin (durchschnittlich 2,6 µg nach 24 Stunden bei höchstens 180 Kugeln) toxische Nebenwirkungen nicht zu erwarten (Dingeldein/Wahlig 1977 (19)). Längere Zeit nach der Implantation von Septopal-Kugeln in Knochenhöhlen ist Gentamicin ebenfalls im Urin noch nachweisbar. Jedoch lagen die gemessenen Konzentrationen selbst in den ersten Tagen p.op. immer unter 10 µg/ml (19).

Die Serum-Protein-Bindung ist von pharmakologischem und klinischem Interesse, weil die Verteilung, die therapeutische Aktivität, die Toxizität und die Ausscheidungsgeschwindigkeit von Medikamenten davon abhängig.

Nach den Untersuchungen von Gordon und Regamcy (1972 (29)) wird therapeutisch dosiertes Gentamicin im Serum nicht

nennenswert an Protein gebunden. Demzufolge soll es vollständig bei funktionstüchtiger Niere über glomeruläre Filtration ausgeschieden werden.

Bei chronischer Osteomyelitis kommen grampositive und gramnegative Anaerobier in der Regel zusammen mit verschiedenen aeroben Keimen recht häufig vor (Werner (96)). Besondere Beachtung hat die Anaerobierätiologie in neuerer Zeit bei Spätinfektionen nach Implantation totaler Hüftgelenksendoprothesen gefunden. Werner weist darauf hin, daß in seltenen Fällen bei der Hüftgelenksplastik durch die lokale Aminoglykosidgabe (Refobacin[®] - Palacos[®] -R) ein Selektionsdruck in Richtung Anaerobierbefall ausgeübt wird. Die Gruppe der Aminoglykoside (Gentamicin, Amikocin, Sisomycin) ist nämlich gegen strikt anaerobe Bakterien generell unwirksam (96).

Eine retrospektive bakteriologische Studie durch Kayser und Eberle (45) an 86 Osteomyelitispatienten ergab, daß Staphylococcus aureus der einzige oder prädominierende Keim in 77 % der Fälle war. Andere kausale Keime waren Streptokokken und verschiedene gramnegative Erreger. In 2 Fällen wurden grampositive und gramnegative Anaerobier isoliert.

Voraussetzung für eine systemische oder lokale Antibiotikatherapie der Osteomyelitis ist wie schon erwähnt die Empfindlichkeit des ursächlichen Erregers auf das gewählte Medikament. Systemische Antibiotikatherapie einer Staphylokokkenosteomyelitis mit z.B. β -Laktam-Antibiotika führt zu unbefriedigenden Ergebnissen, wenn der infizierende Keim das "Toleranz"-Phänomen zeigt (= Resistenz gegenüber der Bakterizidie). Lokale Antibiotikatherapie mit Gentamicin wird in vielen Fällen möglich sein, da eine Gentamicinresistenz der Staphylokokken und anderer Bakterien selten ist. Außerdem besitzt das Antibiotikum eine bakterizide Wirkung (45).

3. Problemstellung

Wie die Literaturübersicht zeigt, erweist sich die Behandlung der Ostitis und Osteomyelitis unterschiedlicher Genese wie auch verschiedener Verlaufsformen und Lokalisationen mit Implantation von Gentamicin-PMMA-Kugeln (Septopal) in das chirurgisch revidierte Knochenareal als erfolgversprechend. Für unser Fach wurde die Anwendung der Septopal - Kugelschleife[®] so modifiziert, daß die Kugeln geschlossen implantiert und erst nach Ablauf von 6 bis 12 Wochen entfernt werden. Da nach dieser Zeit bereits eine bindegewebige oder knöcherne Einheilung stattgefunden hat, ist zur Entnahme ein zweiter operativer Eingriff notwendig, der oftmals in Intubationsnarkose erfolgen muß.

Die operative Entfernung der Gentamicin-PMMA-Kugeln beinhaltet somit durchaus einige Risiken. Aus ästhetischen Gründen, aber auch zur Schonung des N. facialis, wird der chirurgische Zugang oft von enoral gewählt, was stets die Gefahr einer zusätzlichen Wundinfektion, wenn nicht gar einer Reinfektion des Knochens und damit eines erneuten Aufflackerns der Osteomyelitis mit sich trägt.

Zu beachten ist zusätzlich auch das Risiko der Allgemein-anästhesie und die Belästigung des Patienten durch stationären Aufenthalt und postoperative Arbeitsunfähigkeit.

Bei extraoraler Operation ist gelegentlich die durch den Zweiteingriff gesteigerte Narbenbildung, die gerade im Gesichtsbereich erheblich stören kann, von Bedeutung.

Diese Nachteile in der bisherigen antibiotischen Lokalbehandlung ließen sich vermeiden, wenn man als Träger-substanz für das Antibiotikum ein resorbierbares Material, das die Funktion des Drug-Depots übernimmt, implantiert. Hier bietet sich Tricalciumphosphat (TCP) an, ein Keramikmaterial, das bereits in der mineralischen Substanz des natürlichen Knochens vorhanden ist. Bhaskar (1971 (5))

hat gezeigt, daß Tricalciumphosphat hervorragend gewebe- und knochenverträglich ist und im Knochen langsam resorbiert wird, wobei es zu einer kriechenden Substitution durch Knochen kommen kann (Köhler, 1980 (50); Köster, 1976 (51)).

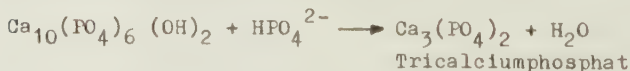
3.1. Tricalciumphosphat (TCP) als Implantatwerkstoff

3.1.1. Chemisch-physikalische Beschreibung des TCP

Calciumphosphatkeramik wie z.B. Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat und Tetracalciumphosphat ist von ihren chemischen Bausteinen her der mineralischen Knochengrundsubstanz sehr ähnlich. Das Hydroxylapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, das der Knochengrundsubstanz der Formel nach am nächsten verwandt scheint, ist aber bei den hohen Temperaturen, die zur Sinterung der Ausgangsmaterialien notwendig sind, instabil (Newesely (65)).

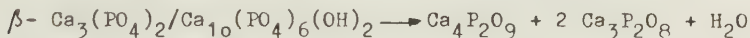
Die Umwandlung und Zersetzung ist kein einfacher und homogener Vorgang; das Hochtemperaturverhalten ist stark abhängig von Nebenbedingungen der Synthese: es verhält sich z.B. gefällter, amorpher Apatit (der stets auch Wasser und Hydrogenphosphate enthält) im Temperaturbereich von 700 - 900°C bereits wie das hydroxylfreie β -Tricalciumphosphat, wobei sich auch das Ca:P - Verhältnis in diesem Produkt $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + \text{HPO}_4^{2-}$ erniedrigt und sich demjenigen von $\beta - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ nähert; nämlich von 10:6 auf 9:6 bzw. 1,67 auf 1,50. (Zum Vergleich dazu beträgt das Ca/P-Verhältnis der Mineralphase des Knochens 1,6 (Köhler (50))).

Darüber hinaus ist der thermische Abbau sowie die Dehydratation insofern begünstigt, als Hydroxylgruppen des gefällten Apatits und die adsorbierten Hydrogenphosphate miteinander zu reagieren vermögen:



Nach thermischer Behandlung bei 1000°C entspricht das Fällungsprodukt von Apatit daher im allgemeinen dem reinen wasserfreien β -Tricalciumphosphat (=Whitlockit)

mit einigen Calciumionen im Überschuß (auf Gitterdefekten oder als kolloidale Restphasen vorliegend). Wenn Hydroxylapatitphasen hierbei in einem entsprechenden Überschuß vorhanden sind, erfolgt bei Temperaturanstieg auf 1400°C eine weitere Umwandlung, nämlich zu Tetracalciumphosphat.

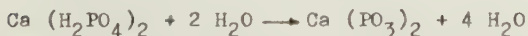
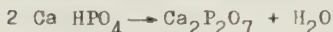


Tetracalciumphosphat

$\beta\text{-Ca}_3\text{P}_2\text{O}_8$ allein würde bei 1370°C in die α -Modifikation = $\alpha\text{-Ca}_3\text{P}_2\text{O}_8$ übergehen. Diese Transformation ist auch der Reaktionsweg des Hauptanteils des gefällten Apatits bei hoher Temperatur. Zur Gewährleistung ihrer stöchiometrischen und strukturellen Reinheit müssen die Calciumphosphatverbindungen in Festkörperreaktionen synthetisiert werden, d.h. durch Zusammensintern von Ausgangsmaterialien aus Calcium- und Phosphatsalzen z.B. Mischungen von Calcit und Calciumhydrogenphosphat:



Bei den keramischen Reaktionen spielen auch Meta- und Pyrophosphate des Calciums eine Rolle, die beim Erhitzen der reinen sekundären und primären Calciumphosphate auftreten und bei Temperaturen zwischen 600°C und 1000°C vollständig reagieren.



Diese Festkörperreaktionen wirken sich vorwiegend im Zusammenhang des keramischen Kornverbundes aus.

Das reine Tricalciumphosphat und reiner Hydroxylapatit werden zumeist in Sinterprozessen für keramische Anwendungen verarbeitet. Diffusionsvorgänge im festen Zustand werden durch Aufbringen hoher Drucke 100 bis 500 MPa,

die der Hochtemp eraturreaktion vorausgehen, eingeleitet, oder auch durch kontinuierliches Heißpressen bei gleichzeitiger Temperatur- und Druckerwendung (50 MPa) erzielt. Bei dem zuletzt genannten Prozeß erfolgt die Gefügeverdichtung schon bei wesentlich niedrigeren Temperaturen als bei einem normalen Sintervorgang (De Groot (31)). Allerdings vermag die kontinuierliche Freßtechnik nicht die Vorteile der isostatischen Komprimierung zu erreichen, welche texturelle Inhomogenitäten vermeidet und die gleichmäßige Verdichtung sichert (Newesely 1984 (66)).

3.1.2. Biologisches Verhalten - therapeutische Anwendung des TCP

Das lebende Knochengewebe zeigt gegenüber den verschiedenen Implantationsmaterialien wiederkehrende material-spezifische Reaktionen. Danach lassen sich die Implantatmaterialien in drei Hauptgruppen unterteilen:

- A) Biotolerante, metallische Werkstoffe
- B) Bioinerte-biokompatible keramische Massen
- C) Biodegradable-bioreaktive keramische Massen,

deren Verhalten im Knochen mit Vor- und Nachteilen auf Tabelle VI gegenübergestellt wird (Nentwig (62)).

Alle Bemühungen um verbesserte Implantatwerkstoffe lassen ein gemeinsames Ziel erkennen:

Die Vermeidung einer bindegewebigen Einscheidung der alloplastischen Implantate im knöchernen Lager. Denn eine bindegewebige Implantathülle beeinträchtigt ihre funktionelle Belastungsfähigkeit und kann somit den klinischen Erfolg in Frage stellen.

TCP-Keramik, die in ihrer chemischen Zusammensetzung der mineralischen Grundsubstanz des Knochens ähnlich ist, wurde für die Anwendung als Knochenersatz untersucht.

Die Atoxizität von TCP ist in Gewebekulturen erwiesen (Kallenberger (43), Köster (53)). Kallenberger beobachtete eine Phagocytose des TCP in der Kaninchenfibroblastenkultur.

Die Gruppe um Bhaskar und Cutright (5) schloß 1971 aus ihren Studien an Ratten im proximalen Teil der Tibia mit Implantaten aus nicht näher beschriebener Calcium-Phosphat-Keramik, daß sie bei gleichzeitiger Knochenneubildung abgebaut werden. Nach vollständiger Heilung ca. 6 Wochen später war am ursprünglichen Defektort nur neugebildetes autologes Knochengewebe zu finden (Köhler (50)).

Hauptgruppe	Verhalten im Knochen	Vorteile	Nachteile	Beispiele
Biotolerante metallische Werkstoffe	Grenzfläche zum Knochen durch bindegewebige Zwischenmembran charakterisiert. Abgrenzungsreaktion mit chronisch-entzündlicher Infiltration = perimplantäre Kapsel; Distanzosteoogenese.	wirtschaftl. Herstellung; Sterilisierbarkeit; Formenvariabilität; Schrauben, Blatt, Nadel.	Korrosionsgefahr; Metallose.	Tantal, Titan, Chrom-Kobalt-Molybdän-Leg., Gold-Platin-Legierung.
Bioinerte biokompatible keramische Massen	Kontaktosteoogenese: Knochenanlagerung an die Keramikoberfläche bis auf einen schmalen Saum von 1-2 μ ohne entzündliche Reaktion. Keine Resorptionsersch., erklärt durch stabile Oxidationsstufe und starke Hauptvalenzbindung der Elemente.	mechanische Festigkeit; Formenvariabilität; keine Korrosion; aufbrennbar.	nicht resorbierbar.	aufbrennkeramische Masse, Aluminiumoxid, Glaskohle, Hydroxylapatit, AP 40, Glaskeramik.
Biodegradabile bioreaktive keramische Massen	Biologische Integration; Resorption bis zu einer Schichtdicke von 1mm und gleichzeitige knöcherne Substitution. Ohne entzündliche und bindegewebige Reaktionen.	Steuerbarkeit der Resorbierbarkeit durch versch. Sinterverfahren; aufbrennbar.	geringe mechanische Stabilität.	Tricalciumphosphat; möglicherweise: Tetra-CP u. HA.

Histologisch konnten nach 4 Tagen Gefäßeinsprossungen, nach 1 Woche circuläre Knochenneubildungen und nach 6 Wochen totaler Ersatz der Keramik durch eigenen Knochen festgestellt werden. Dafür machte Bhaskar phagocytierende mesenchymale Zellen verantwortlich.

Driskell et al. (zit. bei Strub (91)) implantierten 1973 in chirurgisch erzeugte Defekte im Hundefemur Tricalciumphosphatblöcke, ohne sie mit Periost zu bedecken. Nach 8 Wochen war die Keramik resorbiert und durch eigenen Knochen ersetzt worden.

Grower et al. 1973 (91) konnten an Ratten zeigen, daß der Abbau der TCP-Keramik-Implantate schneller abläuft, wenn sie vor Implantation in n-Acetyl-Glucosamin oder NaF getaucht wurden. Die gleichen Autoren setzten in den Rücken von Guinea-Schweinen Milliporkammern, welche mit keramischen Zylindern gefüllt waren. Die Zunahme der alkalischen und sauren Phosphatase-Aktivität und des Phosphatgehalts in den Kammern gab zur Annahme Anlaß, daß die biologisch abbaubare Keramik die Osteogenese in irgendeiner Weise stimulieren könnte.

Levin et al. 1974 (56) benützten Hunde zur Implantation von TCP-Keramik. Nach 22 Wochen zeigten die künstlich erzeugten parodontalen Defekte nach Auffüllung mit dem Keramikmaterial eine gute Regeneration; die Implantate waren vollständig resorbiert. Auch wenn man TCP-Keramik in chirurgisch geschaffene Defekte im Bereich der Zahnwurzelbifurkation von Affen implantiert hatte, registrierten Levin et al. Knochenneubildung und Regeneration.

Brady und Cutright (1975) aus der Gruppe um Bhaskar konnten mit elektronenmikroskopischen Bildern zeigen, daß die Keramikimplantate durch peripher liegende Osteoblasten infiltriert werden, die dann als protoplasmatische Anteile in den Canaliculi der Keramik verbleiben (10).

Driskell et al. untersuchten 1975 verschiedene TCP-Produktformen (Pulver, Körner, Zylinder) in Bezug auf ihre Abbaugeschwindigkeit. Innerhalb von 6 bis 18 Monaten wurde jede der gewählten Formen resorbiert.

Mors und Kaminski 1975 (61) implantierten TCP-Sinterkörper in chirurgische Spaltbildungen im Gaumen von jungen Beagle-Hunden. In den entkalkten Schnittpräparaten zeigte sich histologisch keine bindegewebliche Einscheidung oder Sequestrierung. Es kam zu einer direkten Knochenneubildung ohne Entzündung. Obwohl sich die Hunde noch im Wachstum befanden, bildeten sich keine Asymmetrien im Oberkiefer aufgrund der Implantation nach 3 - 6 Monaten Beobachtungszeit aus. So kamen die beiden Autoren zu dem Schluß, daß TCP - Keramik in das physiologische Remodelling des Knochens einbezogen wird.

Nach umfangreichen vergleichenden Studien mit Aluminiumoxid und Calciumaluminat sowie verschiedenen Kombinationen von Calciumphosphaten stellten Karbe (44) und Köster (51, 52, 53) die bioreaktiv positiven Eigenschaften des Tricalciumphosphats heraus.

Die Gewebeverträglichkeit erwies sich als abhängig von der mineralogischen und chemischen Zusammensetzung.

Die Keramik war bei einem $\text{CaO/P}_2\text{O}_5$ - Verhältnis von 2:1 bis 4:1 gewebeverträglich, das Optimum lag bei etwa 3:1 (= Tricalciumphosphat). Zwischen dem Knochenlager und den Calciumphosphat - Implantaten entstand eine direkte Verbindung ohne erkennbaren Bindegewebssaum. Bei der Al_2O_3 - Keramik hingegen war ein schmaler, bei der Calciumphosphat - Calciumaluminat ein vergleichsweise breiter Bindegewebssaum zwischen Knochen und Implantat nach der 2 - monatigen Verweildauer vorhanden (44).

Signifikante Unterschiede im Knochenwachstum, entsprechend dem unterschiedlichen Porendurchmesser wurden nicht gefunden, doch weisen die Ergebnisse darauf hin, daß der optimale Durchmesser im Bereich von 0,4 - 0,8 mm liegt. Eine Resorption eines TCP - Implantates hängt in ihrem zeitlichen Verlauf somit nicht nur von der mineralogischen Zusammensetzung, sondern auch von der Porosität, d.h. der Größe des Implantats und dessen freier Oberfläche ab. Daraus folgt, daß dieser Prozess bei porigen Sinterkörpern, wie sie auch von Nery und Mitarbeitern 1975 (64) hergestellt und tierexperimentell untersucht wurden, beschleunigt abläuft.

Die resorbierbare TCP - Keramik besitzt eine geringe Biegebruchfestigkeit, was den Anwendungsbereich des Materials limitiert.

Aufschluß über die Belastbarkeit gaben Untersuchungen von Köster und Mitarbeitern 1976 (51). Sie setzten seg-

mentförmige Implantate in die Tibia von Hunden ein und fixierten sie extracutan mit AO-Platten oder Schienen für etwa 8 - 10 Wochen. Während Implantate mit 75 % Porosität nach Aufhebung der Fixierung der Belastung nicht standhielten, konnten solche mit 45 % Porosität physiologisch belastet werden.

Allerdings ist es möglich, durch Verbundbildung mit anderen nicht resorbierbaren kraftaufnehmenden Stoffen eine wesentliche Erhöhung aller Parameter der mechanischen Festigkeit zu erreichen (Köhler (50), Jacobs (39)). Bekannt wurde in diesem Zusammenhang eine Entwicklung von Zahnwurzelimplantaten (Riess 1981 (77), 1982 (78)).

Die im Knochengewebe versenkte Oberfläche des Implantatkörpers besteht in ihren äußeren Anteilen aus abgestuften Calciumphosphatsubstanzen in mehreren Phasen. Sie reagieren mit dem Knochen (= Bioreaktivität) bis zu einer Schichttiefe von 1,2 mm und heilen im Laufe von etwa 12 Wochen ohne bindegewebige Zwischenlage nach osteoklastischer Resorption ein (Köster 1979). Der Aufbau des Keramikkörpers und die Reaktionsweise werden in Abb.:4 schematisch dargestellt (Jacobs (39)). Bei entsprechender mechanischer Ruhe kann zwischen Langerknochen und TCP ein fester Verbund entstehen. Diesen Effekt nützen die künstlichen Zahnwurzeln n. Riess aus, um eine mechanisch dauerhafte Verankerung im Knochen anzustreben (78, 82, 87, 94).

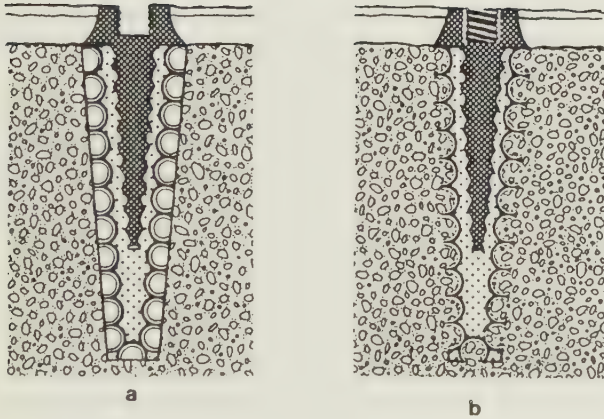


Abb.4:

TCP-Implantat beschichtet mit TCP-Kugeln, Tetra-
calciumphosphat und PMMA-Matrix (gepunktet) mit
zentralem Titankern (schraffiert); schematische
Darstellung.

a = nach Inkorporation, b = nach Resorption der
TCP-Kugeln und deren Ersatz durch Knochengewebe
Riess 1981 (77); 1982 (78).

Anfängliche Untersuchungen waren davon ausgegangen, TCP-Implantate hätten eine osteoinduktive Wirkung (5). Zur Überprüfung dieser Hypothese stellten Ochsner + Berchtold (67) 1984 Tierversuche mit TCP-Granulat an. Das Granulat war bei relativ niedrigen Temperaturen gesintert und zerreibbar. Sie füllten es in eine Höhle im intertrochanteren Gebiet des Hundes und in Tibiabohrlöcher von 7 mm Durchmesser. Die Testdauer betrug 3 bzw. 6 Monate. Histologisch war ein im Ablauf gegen das Zentrum hin zunehmender Ersatz des Granulates durch Geflechtknochen erkennbar. Nach 6 Monaten waren intraossär häufig makroskopisch kaum mehr Granulatreste sichtbar. Im Knochen hatte TCP-Granulat eine osteokonduktive Wirkung, d.h. der Knochen konnte in günstigem Milieu an der Oberfläche entlang sprossen und in die Poren eindringen. Extraossal wird das Granulat nicht knöchern ersetzt, sondern von Bindegewebe durchwachsen und langsam abgebaut. Es hat sich also als nicht osteoinduktiv erwiesen. Die klinische Bedeutung des TCP-Granulats sieht Ochsner in der Einsparung autologer Spongiosa. Festigkeit, Resorbierbarkeit und Durchwachsungsgeschwindigkeit können in gewissen Grenzen durch die Variation der Sintertemperatur und der Porosität gesteuert werden.

1978 stellten Osborn et al. (69) Hydroxylapatitkeramik, die ein gutes bioaktives Verhalten im Knochen versprach, vor. Nach ihrer Ansicht setzten die bioaktiven Werkstoffe im Körpermilieu Calcium- und Phosphationen frei. Die chemische Zusammensetzung und das günstige Komponentenverhältnis der Calciumphosphatkeramiken ermöglichen einen "positiv osteotropen Grenzflächenchemismus" (70). Die resultierende "Durchwachsung" von synthetischem Material und Knochengewebe charakterisiert die Verbundosteogenese.

Hydroxylapatit-Pulver, durch Druck zu Preßkörpern verfestigt und unterhalb der Zersetzungstemperatur einer

thermischen Festkörperreaktion unterzogen, wurde in den basalen Bereich der Mandibula des Schäferhundes in chirurgische Defekte implantiert. Rasterelektronenmikroskopische Bilder zeigten eine nicht abgrenzbare "Verwachsung" von Hydroxylapatitkeramik und von natürlichem Hydroxylapatit des Knochens.

1984 vergleicht Osborn die enossale Implantation von Hydroxylapatitkeramik und Tricalciumphosphatkeramik: Integration versus Substitution (71).

Der tierexperimentelle Vergleich von Hydroxylapatit und TCP hat gezeigt, daß bei beiden Materialien die reparative Osteogenese unmittelbar auf der Keramikgrenzfläche einsetzt. Während sich die Interaktion der Hydroxylapatitkeramik selektiv auf die generativen Zellformationen beschränkt, ruft Tricalciumphosphatkeramik simultane Reaktionen des degradativen (= abbauenden) Zellsystems hervor. Auf diese Weise entstehen nach Implantation von HA-Keramik Gewebeverbände aus reifem Lamellenknochen, nach dem Einpflanzen von TCP-Keramik hingegen ungeordnete Regenerate aus Geflechtknochen, die teilweise - bevor sie ausgereift sind - im Zuge der Keramikdegradation wieder abgebaut werden.

So eignet sich nach Osborn (71) und Rothstein (80) HA-Keramik für die Therapie des alveolären Kollapses besser, weil die Alveolo-Plastik von einer beständigen Extension gefolgt ist, im Gegensatz zu TCP, das bei anfänglichem Therapieerfolg ein "Involution-Rezidiv" zeigt.

Walter und Mang's (95) Ergebnisse in der wiederherstellenden Gesichtschirurgie (1982) lassen andererseits den Schluß zu, daß β -TCP einen Teil der heute verwendeten autologen Knorpel- und Knochentransplantate ersetzen kann.

Da die Resorption des Materials unter anderem von der mechanischen Belastung abhängt, eignet sich dieses Material in erster Linie zur Rekonstruktion von Defekten, die nicht extremen Belastungen ausgesetzt sind: Sattelnasenkorrektur, Aufbau eines Stirndefektes, Kinnaugmentation. Bei einer Reihe von Implantationen besonders in der rekonstruktiven Chirurgie der Nase führten sie eine Fixation des TCP mit Fibrinkleber durch. Über evtl. daraus sich ergebende Vorteile können sie aufgrund der noch kurzen Beobachtungszeit keine endgültigen Aussagen machen.

1984 wird von Bochlogyros (7) ein neues Verfahren der Implantation von Hydroxylapatit mit der Verwendung eines Fibrinklebers vorgestellt. Die kombinierte Anwendung von HA mit Fibrinkleber soll eine Verbesserung in der praktischen Anwendung ergeben, weil sich das körnige Material nicht über den Implantationsort hinaus in das Weichgewebe verteilen kann.

Newesely (66) schreibt 1984, daß ein und derselbe Werkstoff, je nach Herstellungsbedingungen, für unterschiedliche Implantatfunktionen optimiert werden kann. Diese Möglichkeiten bestimmt er für die Calciumphosphate unter klinisch-experimentellen Gesichtspunkten näher. So stellt er fest, daß die Bioreaktivität der Calciumphosphatwerkstoffe durch mehrere physiologische Resorptionsmechanismen sowohl über das bloße Löslichkeitsverhalten in den Körperflüssigkeiten, als auch durch Vermittlung von Zellaktivitäten (Phagocytose) kontrolliert wird. Resorption von implantierter Calciumphosphatkeramik beobachtete er im Falle der Zusammensetzung aus TCP, während dichte Hydroxylapatitphasen und Tetracalciumphosphate sich eher als stabil erwiesen. Die Faktoren, die die Resorptionsraten bestimmen, sind jedoch nicht alle voll erkannt worden. Sie schließen strukturelle und gefügebezogene, texturelle Aspekte ein.

Entgegen den Erwartungen erweist sich also das Material,

das am weitestgehenden der Hartschubstanz der Körpergewebe entspricht, der Hydroxylapatit, als weniger löslich als das Tricalciumphosphat, welches in den Hartgeweben im allgemeinen nicht vorkommt.

Die meisten porösen Calciumphosphatkeramiken enthalten 2 Arten von offenen Poren: Porenöffnungen von 100 bis 500 µm und solche in einer geringeren Dimension, nur wenige Mikron groß, die in den Porenwänden der großen Poren enthalten sind. Diese Porenwände kann man sich prinzipiell aus den Reaktionsphasen der in den Keramikierungsprozeß eingesetzten Rohmaterialien zusammengesetzt vorstellen. Sie sind durch Brücken und Verengungen zwischen den Körnern des Rohmaterials, die sich beim Sinterprozeß bilden, entstanden.

Der biologische Abbau soll nach Osborn (70) und De Groot (31) 1980 an diesen Verengungen beginnen. Sobald die dünnen Verbindungsstellen, die ein Keramik-Korn fixieren, resorbiert sind, werden die Partikel weggetragen, und frei schwimmend können sie im physiologischen Kreislauf durch Phagocytose angegriffen werden. Weitere Beobachtungen sind erforderlich, um innerhalb des Resorptionsprozesses zu differenzieren und die Komponenten zu unterscheiden, die durch substantielle Dispersion (Porosität) zur Resorption beitragen.

Auch in dieser Dimension sind die osteogenen Qualitäten der Calciumphosphatimplantate in kontroverser Diskussion. Die Regeneration artifizieller Knochendefekte nach Auffüllung mit Calciumphosphatimplantaten erwies die Unterlegenheit einer porösen TCP-Anwendung im Vergleich mit autologem Material (Newesely). Die Heilungsraten mit dichter HA-Keramik lagen nahe den Kontrollversuchsergebnissen.

Neue morphometrische Messungen ließen ein Maximum von 40 % Knochenanwachstumsgrenzfläche an den zugänglichen Poren der HA-Keramik innerhalb einiger Wochen erkennen.

Auch nach längerer Versuchszeit erhöhte sich dieser Betrag nicht. Jarcho 1981 (40) deutet dies eher als osteokonduktiven denn als osteoinduktiven Effekt.

Die Beobachtungen von Winter und Griss 1984 (98) zeigten nach einer Implantationsdauer von 1 Monat, daß lamellärer Knochen sämtliche getesteten Materialien (5 Hydroxylapatit-Materialien (porös und dicht) sowie 2 Tricalciumphosphate (porös))^① fest eingebaut hatte und in die Poren eingewachsen war. Osteocyten hatten direkten Kontakt mit Hydroxylapatit- und TCP-Materialien aufgenommen. Dendriten, welche in die Mikroporen reichten, ließen eine aktive Synthese-Leistung erkennen. Es zeigten sich nur geringe Resorptionen, welche bei TCP stärker waren, als bei HA. Unterschiedlich verhielten sich dichte HA-Materialien; während das bei 1200°C gesinterte Apatit lichtmikroskopisch unverändert blieb, wies das bei 900°C gepreßte Material Zeichen der Biodegradation auf, indem Makrophagen sich zwischen Knochen und Implantat schoben und granuläres Material abtransportierten. Im Bereich von Weichteilgewebe konnten auch sie keine Induktion von Knochen beobachten.

Manche Strukturphänomene der Calciumphosphatkeramiken können unter Umständen auch als Auslöse-Faktoren für zelluläre Reaktionen angesehen werden:

- Materialdichte (Makro- und Mikroporosität)
- Korngröße
- Korngrenzanteil
- Kristallstruktur
- Kristallinitätsgrad (Sintergröße und -phase)
- spezifische Oberfläche

(Osborn (71), Riess (78), Ochsner (67), Wagner (93)).

① Hersteller: Philips, Eindhoven

Friedrichsfeld GmbH, Mannheim

Mitsubishi, Tokyo

Geringe Resorption, noch nicht kontrollierbare Biodegradation sowie fehlende Osteoinduktion in Knochengewebe setzt somit der klinischen Anwendung von Calciumphosphaten als Knochenersatzmaterial enge Grenzen (Winter (98)). Andererseits erfüllt TCP in hohem Maße die Forderung, daß ein Implantat nicht toxisch, nicht karzinogen und allergisierend sein soll. Es darf auch die Vitalität des umgebenden Gewebes nicht zerstören, den Heilungsprozeß nicht hemmen, keine antigenen Eigenschaften besitzen. Es sollte leicht sterilisierbar und formbar sein (Walter, Mang 1982 (95), Blencke (6)). Da die Resorption des Materials u.a. von der mechanischen Belastung abhängt (Köster (52)), eignet sich TCP in erster Linie zur Rekonstruktion von Defekten, die nicht extremen Belastungen ausgesetzt sind.

Die nachstehende Tabelle VII gibt Anhaltspunkte für die Eignung der verschiedenen Produktformen bei ausgewählten Anwendungsgebieten bzw. Indikationen.

Anhaltspunkte für die Eignung der verschiedenen Produktformen bei ausgewählten Anwendungsgebieten bzw. Indikationen.

Anwendungsgebiet	Produktform	Autor	Jahr
Parodontale Kno- chentaschen zur Reduktion d. Tiefe	β -TCP-Paste	Strub u. Gaberthüel (91)	1977
Pulpenüberkappung	TCP-Pulver	Boone (8) Boyne (9)	1979 1984
Wurzelimplantat	Hydroxyl-Apatit (HA)	Denissen (17)	1979
Parodontalchirurgie zus. mit d. Swaging- Methode	TCP	Flores de Jacoby (26)	1979
Augmentation von Gesichtsdefekten wie Sattelnasen, Kinn u. Jochbein	β -TCP Poren- ϕ : 100 μ	Walter u. Mang (95)	1982
Hilfsstoff zum Sparen autologer Spongiosa	TCP - Granulat	Ochsner(67)	1984
Alveolarkammer- erhöhung, Stirnbeindefekt	HA - Granulat mikrokristallin	Strassl Lintner (90)	1984
Auffüllung großer Kieferdefekte nach Zystektomie	TCP- Keramik TCP- Granulat	Horch Steegmann (38)	1985
Unterkieferzyste	β -TCP-Zylinder (porös)	Wagner (93)	1985

Wie man aus der klinischen Anwendung der Gentamicin-PMMA-Kugeln vermuten darf, bekämpft das aus der Keramik freigesetzte Gentamicin wirkungsvoll die Knocheninfektion, ohne das Remodelling des Knochens wesentlich zu stören. Unsere Überlegung geht dahin, daß nach chirurgischer Revision und der Entfernung toten Gewebes die Gentamicin-Keramik den Hohlraum weitgehend ausfüllen soll. Unter dem Schutz des durch Diffusion sich ausbreitenden Gentamicins kommt der benachbarte Knochen zur Ruhe (Dingeldein 1981 (19)). Von eminenter Bedeutung ist hier die Schichtdicke von potentiell infiziertem Knochengewebe, das nach der Knochenausmoldung zurückbleibt, da die Gentamicin-Konzentration schon in 1 cm Entfernung von der PMMA-Kugel stark abfällt (Härle, A. 1978 (35,36)). Da bei unserer Methode der Zweiteingriff zur Entnahme des Fremdmaterials entfällt, können keine neuen Erreger ihren Weg in den vorgeschädigten Knochen finden oder möglicherweise hier ruhende Keime akut exazerbieren. Härle empfiehlt bei der bisherigen Methode einer Infekt-sanierung, mit der Kettenentfernung auch gleichzeitig eine autologe Spongiosaplastik durchzuführen, um so schneller eine ausreichende Stabilität des Knochens zu erreichen. Dies könnte bei Einpflanzung von G - TCP entfallen. Es erscheint uns somit vielversprechend, ein keramisches Knochenersatzmaterial gekoppelt mit einem Antibiotikum zu entwickeln, um es zur lokalantibiotischen Behandlung der chronischen Osteomyelitis einzusetzen.

3.2. Fragestellung

Im Tierversuch soll an der Ratte die Einheilung einer gentamicinhaltigen β -TCP-Sinterkeramik im Kieferknochen mit einer gleichartigen Keramik ohne Zusatz verglichen werden. Bei der feingeweblichen Untersuchung soll die Reaktion des Knochenlagers auf die Keramikimplantate lichtmikroskopisch überprüft werden, wobei Leerdefekte als Kontrolle dienen.

Die über den Urin ausgeschiedene Gentamicinmenge soll Hinweise auf die Bioverfügbarkeit des freigesetzten Antibiotikums geben.

4. Tierexperimenteller Teil

4.1. Versuchsdurchführung, Material, Methode

4.1.1 Versuchstiere, Implantationsmaterial

Zehn Sprague-Dawley-Albino-Ratten im Alter von ungefähr drei Monaten und einem mittleren Gewicht von 300 g stehen zur Verfügung. Zur Implantation werden

β -Tricalciumphosphat-Sinterkörper verwendet, die 1,5 mg aktives Gentamicin oder keinerlei Zusatzstoffe enthalten. Die zylindrischen Körper haben einen Durchmesser von 3 mm und eine Höhe von 4 mm bei einer Porosität von ca. 32 % (Abb.:6). Als Implantationsort wird der Kieferwinkelbereich der Rattenmandibula gewählt, wobei die Vorbohrung mit einem entsprechenden Trepan für das Implantat und den Leerdefekt in gleicher Weise stattfindet (Abb.:8). Zur Reinheitsbestimmung der verwendeten Sinterkeramik erfolgt durch den Hersteller ¹⁾ die Röntgenstrukturanalyse. Der Vergleich des Röntgenbeugungsdiagrammes der von uns verwendeten Keramik (Abb.:5) mit entsprechenden Referenzdiagrammen spricht für eine hochgradig reine β -TCP-Keramik.

Dies bestätigt auch das rasterelektronenoptische Bild von der Keramikoberfläche, die eine für die β -Modifikation des Kristallgefüges typische polygonale Felderung aufweist (Abb.:7).

¹⁾ Hersteller: Fa. Heyl, Goerzallee 253, D-1000 Berlin 37

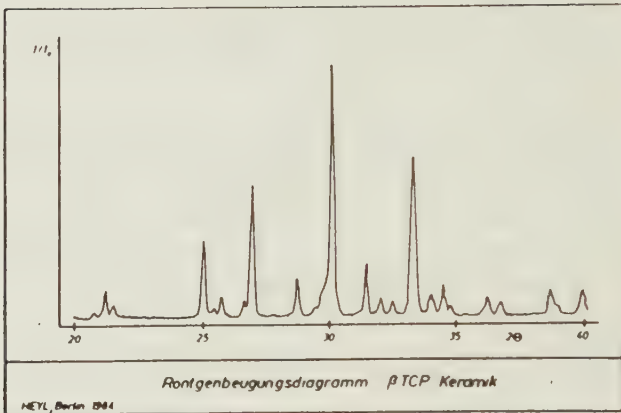


Abb.:5

Bei der Röntgenstrukturanalyse der Sinterkeramik ergeben sich unterschiedliche Intensitäts-Peaks, deren Verteilungsmuster in Abhängigkeit zur Beugung typisch für reine β -TCP-Keramik ist.



Abb.:6

Zylindrische β -TCP-Keramik-Körper mit einem Gewicht von 37,5-42,2mg und einer theoretischen Dichte von 65-70%, d.h. ca. 32 % Porosität.



Abb.:7

Rasterelektronenoptisches Bild
von der Oberflächenmorphologie
der β -TCP-Keramik (Whitlockit);
1:16000.

Weitere werkstoffkundliche Angaben des Herstellers
zur verwendeten Keramik

Tabelle VIII

		Chargen-Bezeichnung	
		CAD 02	F 609
a) <u>Porosität</u>			
	Makroporen	30 %	35 %
	Mikroporen	mind. 1 %	
b) <u>Porengröße</u>			
	Makroporen	fakultativ 100 - 1000 µm	
	Mikroporen	0,5 - 1,5 µm	
c) <u>Dichte</u>		2,21 g/cm ³	1,96 g/cm ³
d) <u>Druckfestigkeit</u>		abhängig von der Gesamtporosität:	
		ca. 400 kp/cm ²	
e) <u>Löslichkeit bei 25°C</u>	10 ⁻¹¹⁵ Mol/l bei pH 7		
	10 ⁻¹¹⁵ Mol/l bei pH 4,5	allmähliche Hydrolyse	

Die TCP-Keramikzylinder werden mit Gentamicin ohne Verwendung zusätzlicher Hilfsstoffe (z.B. Retardierungshilfsstoffe) kombiniert ¹⁾.

TCP-Keramik entsteht beim Sinterungsprozeß in steriler Form.

Gentamicin ist steril abgepackt im Handel erhältlich (Fa. Merck).

Die Verbindung beider Substanzen und Verpackung des Kombinationspräparates erfolgt unter Beachtung steriler Kautelen. Bei der Beschickung mit Gentamicin ist das Antibiotikum für jeden Zylinder einzeln dosiert worden.

- 1) Das herstellungstechnische Verfahren ist von Thoma und Alex (Institut für Pharmazie, pharmazeutische Technologie und Lebensmittelchemie der Universität München) erarbeitet worden. Die technischen Arbeitsvorgänge werden von dieser Forschungsgruppe im einzelnen beschrieben (Thoma und Alex, Publikation in Vorbereitung; persönliche Mitteilung).

4.1.2. Operationsdurchführung

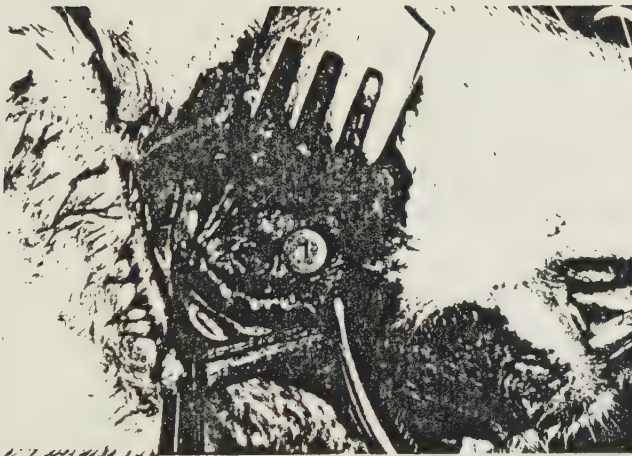
Erste Versuchsserie mit vier Ratten:

Unter Vollnarkose durch ca. 5 ml Ketanest[®] (Parke-Davis, Ketamin-Hydrochlorid, 10 mg/ml) intraperitoneal (Dosierung und Repetition je nach Wirkung) werden nach 20minütiger Wartezeit die Fellhaare im Kieferwinkelbereich mit Schere und Rasierklinge entfernt. Es erfolgt eine Desinfektion des Operationsbereiches mit Kodan[®] farblos. Zuerst wird der linke Unterkieferwinkel nach Durchtrennung von Cutis und Subcutis und durch weitgehend stumpfe Separation der Kaumuskeln dargestellt. Mit Hilfe eines Trepanns von 3 mm $\varnothing$ bei niedriger Tourenzahl und unter Kühlung mit Ringerlösung werden in der Mandibula zwei Bohrungen angebracht. Bohrspäne sind durch gründliches Spülen entfernt worden. Die vordere mesiale Bohrung wird mit β -TCP-Keramik mit 1,5 mg aktivem Gentamicin randschlüssig, u.U. mit leichten Hammer-schlägen, ausgefüllt. Das zweite Bohrloch bleibt als Leerdefekt frei (Abb.:8).

Der Keramikzylinder schließt nicht bündig mit dem Unterkieferquerschnitt ab, sondern steht lingual und buccal etwas in die Muskulatur über.

Es folgt ein zweischichtiger Verschluss der Operationswunde mit resorbierbarem Nahtmaterial (Dexon[®]).

In der gleichen Weise wird die rechte Unterkieferhälfte operiert. Hier aber wird in die mesiale Bohrung eine Sinterkeramik ohne antibiotischen Zusatz eingepaßt. Das dorsale Bohrloch verbleibt wiederum als Leerdefekt (Abb.:9).



Schneidezahn

Abb.: 8

Darstellung des rechten Unterkieferwinkels der Ratte intra operationem.

- 1 Implantierte β -TCP-Keramik
- 2 Distal von 1 der Leerdefekt

Vergr.: 2,7 fach



► Gelenkfortsatz

▼ Molaren

► Schneidezahn

Abb.: 9

Histologische Übersicht des rechten Unterkieferastes (Ratte 5) nach Acrylateinbettung.

- 1 Implantierte β -TCP-Keramik nach 3 Wochen Liegezeit
- 2 Distal von 1 der Leerdefekt

Methylenblau-Färbung

Vergr.: 4,0 fach

4.2. Zeitplan und Tierhaltung

Post operationem wird jede Ratte in einem eigenen Stoffwechselkäfig untergebracht. Die Ernährung besteht in den ersten 24 Stunden nur aus Wasser. Anschließend bekommen sie zusätzlich ihr gewohntes gepreßtes Trockenfutter (Altromin).

Noch am Operationstag kann Urin gewonnen werden zur ersten Bestimmung des Gentamicingehaltes (nach 1-5 Stunden). Die Tiere werden jeden Tag kontrolliert, der Urin gesammelt und der Stoffwechselkäfig gereinigt.

Nach 14 Tagen p.o. erfolgt die Tötung und Entnahme der Unterkieferpräparate. Zur Fixierung dient ein Formalin-Methanol-Glukosepuffer-Gemisch (siehe Seite 60).

Zweite Versuchsserie mit sechs Ratten:

In dieser zweiten Versuchsserie ist eine Liegezeit der Keramikimplantate von 21 Tagen vorgesehen.

Die Operation wird in der gleichen Weise wie in Serie 1 durchgeführt; die Art und Verteilung der Keramikimplantate bleibt die gleiche.

Tabelle IX gibt die Chargenbezeichnungen der verwendeten Implantatzylinder an.

Die sechs Versuchstiere werden nach 21 Tagen dekapitiert und die Unterkieferpräparate mit Mundboden und gl.submandibularis, sowie Lymphknoten für die histologische Aufbereitung fixiert. Das Fixierungsgemisch nach Professor Eder (Pathologisches Institut München) sichert nach Entwässerung und Einbettung in Acrylat klare histologische Bilder.

Chargenbezeichnung der verwendeten Implantatzylinder

Tier Nr.	Anzahl der Bohrungen	Chargen- Bezeichnung (R.Alex)	Gentamicin- haltig
1 re	2	Nr.4 PG09/4	nein
1 li	2	Nr.10 060583/PBCA	ja
2 re	2	Nr.3 PG09	nein
2 li	2	Nr.3 060583/PBCA	ja
3 re	2	Nr.5 PG09	nein
3 li	2	Nr.7 060583	ja
4 re	2	Nr.8 PG09	nein
4 li	2	Nr.11 060583	ja
5 re	2	Nr.14 PG09	nein
5 li	2	Nr.15 PG09-GMS	ja
6 re	2	Nr.13 PG09	nein
6 li	2	Nr.17 PG09-GMS	ja
7 re	2	Nr.12 PG09	nein
7 li	2	Nr.18 PG09-GMS	ja
8 re	2	Nr.13 CAD02	nein
8 li	2	Nr.20 PG09-GMS	ja
9 re	2	Nr.18 CAD02	nein
9 li	2	Nr.16 PG09-GMS	ja
10 re	2	Nr.11 CAD02	nein
10 li	2	Nr.19 PG09-GMS	ja

4.3. Untersuchungsmethoden

4.3.1. Röntgen

Nach der Präparation des Unterkiefers und Teilung zwischen den beiden Nagezähnen werden die Mandibulahälften jeweils im Strahlengang von buccal nach lingual geröntgt (kV 50/mA 60/sec 0,3).

Die Seriennummern 1-4 der Ratten entsprechen einer Liegezeit der Implantate von 14 Tagen, die Nummern 5-10 einer Liegezeit von 3 Wochen.

4.3.2. Gewinnung und Aufbereitung der histologischen Präparate

Es folgt die unentkalkte Einbettung der Unterkieferhälften gemeinsam mit dem Keramikstift in Polymethylmethacrylat nach untenstehender Methode (siehe Seite 60/61). Die Verarbeitung zu 40-80 μm starken Serienschnitten geschieht mit der Diamantinnenlochsäge (Leitz Sägemikrotom 1600).

Die Schnitte werden flottierend gefärbt (H.E., Methyleneblau-Säurefuchsin, Kossa) und nach Trocknung zwischen zwei Filterpapieren mit Eukitt auf dem Objektträger eingedeckt.

Methode der Acrylat-Einbettung

I. Fixierung

Die Dicke der Gewebestücke sollte 8 mm nicht überschreiten, die Fläche braucht nicht limitiert zu sein und richtet sich nach der Größe der Gläschen (Bodenfläche).

Fixierlösung:

960 ml Methanol p.a. (Merck 6009)
 500 ml Formalin neutr. p.a. 37 % (Merck 3999)
 40 ml Glucosephosphat-Puffer isotonisch $1/15$ molar, pH 7,4[⊕]

[⊕]Pufferlösung, pH 7,4 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ p.a. 4,8g (Merck 65)
 KH_2FO_4 0,87g (Merck 51)
 Glucose x 1 H_2O 15,4g (Merck 83)
 Aqua dest. ad 500,0 ml
 durch Bakterienfilter filtrieren

Das Fixans und die Pufferlösung können kühl und dunkel lange Zeit aufbewahrt werden.

Je nach Material wird 6-24^h fixiert.

II. Entwässerung

Direkt aus der Fixierlösung in:

Methanol p.a. (Merck s.o.) 6 x wechseln innerhalb 24^h (mind)

III. Einbettung

. Alle diese Lsgen. bei 4° C aufbewahren

. Methacrylat-Lösung:

. 1000 ml Methacrylsäure-Methylester (stab. mit Hydrochinon)
 (Merck 12244) entstabilisieren mit Aluminiumoxid⁺
 in einer Säule

35 g Benzoylperoxid (reinst mit 20% Wasser)
 (Merck 12435) unbedingt trocknen im Exsikkator!

. 250 ml Plastoid II (Röhm Pharma GmbH Darmstadt)
 Kieselerde

Ein Probefläschen der frisch angesetzten Lsg. in das 40° Wasserbad stellen. Die nun folgende Einbettung möglichst unter einem Abzug vornehmen.

⁺ Al_2O_3 Woelm basisch Nr.02072 ICN-Pharmaceuticals-GmbH + Co.
 3440 Eschwege

1. Das Methanol abgießen und das Gläschen mit der Methacrylat-Lösung füllen bis das Organ bedeckt ist. Markierungsnummer mit Bleistift auf einen Papierstreifen schreiben und wie eine Manschette oben in das Gläschen rollen.
2. 1 Stunde im Exsikkator und evakuieren.
3. Methacrylatlösung wechseln, dieses 6 mal wiederholen.
4. Gläschen auffüllen, luftdicht zustöpseln und in ein Wasserbad von 40⁰ stellen. Über Nacht oder länger polymerisieren lassen.
5. Nach dem Erhärten zum besseren Zerschlagen der Gläschen (unter einem Tuch mit einem Hammer) einige Zeit ins Kühlfach legen.

4.3.3. Urinanalyse

In dem täglichen Sammelurin von jeweils einer Ratte wird die Gentamicinausscheidung mit Hilfe des Agar-diffusionslochtestes ermittelt ¹⁾.

Dieser Test funktioniert auf folgende Weise:

Bei den Diffusionsmethoden wird das Prinzip verfolgt, in feste, mit einem Testkeim gleichmäßig beimpfte Nährböden verschieden konzentrierte Antibiotikallösungen hineindiffundieren zu lassen (Abb.:10). Je nach der Konzentration des Antibiotikums bilden sich dadurch nach der Bebrütung bakterienfreie Hemmhöfe des Testkeimes unterschiedlich groß aus (72).

Die Auswertung erfolgt über die Vermessung der Hemmhöfe mit der Schublehre (Meßgenauigkeit 1/100 mm).

Der Quotient aus den Hemmhofdurchmessern der Gentamicinstandardlösungen durch die Konzentration der Standardlösung ergibt eine Eichgerade, an der die Konzentration der Proben abgelesen werden kann.

Die Urinproben der Ratten sind bis zur Auswertung tiefgefroren. Sie werden in Meßkolben mit isotonischem Phosphatpuffer auf ein definiertes Volumen aufgefüllt (= 100 ml Probelösung). Um innerhalb der Meßgrenzen des Testsystems zu bleiben, müssen die Urinproben je nach Konzentration auf 1/10 oder 1/100 verdünnt werden. Die unterste Nachweisgrenze dieser mikrobiologischen Analysemethode liegt bei 0,05 µg/ml Gentamicinsulfat.

1) Für die Durchführung dieser Untersuchung bin ich Herrn Apotheker R. Alex zu Dank verpflichtet.

Detaillierte Angaben zur Testdurchführung:

Nährmedium:

Antibiotika-Agar Nr.5 nach Grove und Randall (1955),
Fertigprodukt der Fa. Merck.

Testkeim:

Bac.subtilis, Standardnummer: ATCC 6633.

Testmedium:

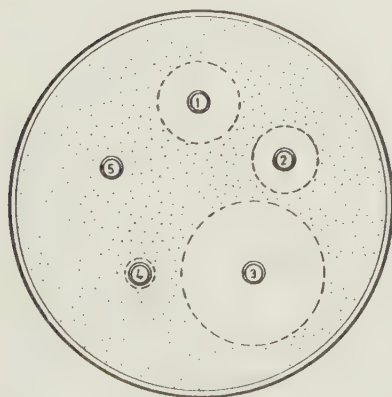
Testkeimaufschwemmung auf dem zu einer Schichtdicke
von ca. 4 mm ausgegossenem Nährmedium in Petrischalen.

Verdünnungsmedium:

Isotonischer Phosphatpuffer.

Standardlösung:

Gentamicinlösung in bekannter Konzentration.



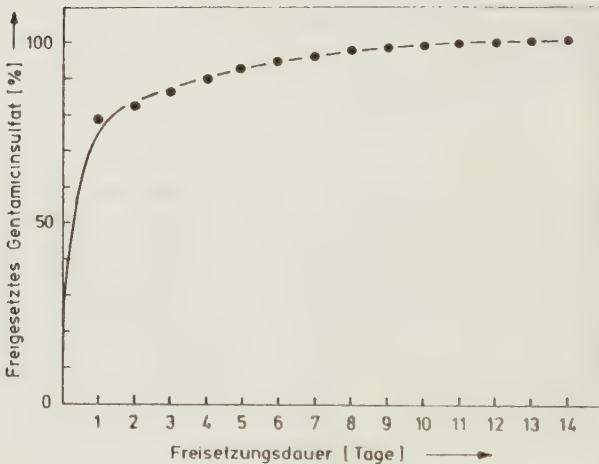
- 1+3 Standardlösungen in
ausgestanzten Löchern
mit 2 unterschiedli-
chen Meß-Hemmhöfen
- 2+4+5 Probenlösungen mit ver-
schiedenen bzw. keinen
Hemmhöfen
- punktiert Testkeimaufschwem-
mung: Wachstum nach der
Bebrütung
(Otte, 1974 (72)).

Abb.: 10

5. Ergebnisse

5.1. Gentamicinausscheidung im Urin (Versuchsserien 1+2)

Orientierende Vorversuche in vitro liefern zunächst Anhaltswerte für die Freisetzung des Gentamicins aus der Sinterkeramik in einer Phosphatpufferlösung bei pH 7,4. Im Eluationsversuch ist praktisch eine vollständige Abgabe des Antibiotikums an einem Tag zu verzeichnen. Dagegen kann man in vivo durchaus einen Retardierungseffekt beobachten (Abb.:11).



In-vivo Gentamicinfreisetzung aus β - TCP
Keramikkörpern gemessen im Urin der Ratte
(n = 6).

Abb.:11

5.2. Beschreibung der Röntgenbefunde

Der Prüfkörper befindet sich bei allen Tieren an Ort und Stelle (Abb.:12,13,14,15). Teilweise grenzt er an den Zahnhalteapparat des großen Nagezahnes (Abb.:13 und 14). Die Schneidezahnlänge beträgt im Mittel bei den Tieren mit 14 Tagen Liegedauer 3 cm, bei denen mit 3 Wochen 3,2 cm. Das Schneidezahnwachstum scheint also durch die Operation nicht beeinträchtigt worden zu sein.

Der Leerdefekt ist bei allen Kieferhälften noch zu lokalisieren. Bei zwei Tieren kam es intra operationem zu einer Fraktur des Kieferwinkels nach dorsal, und zwar bei Ratte 2 links, so daß cranial ein weiteres Bohrloch angelegt wurde. Der Zustand nach zwei Wochen zeigt eine wolkige Knochenregeneration. Bei Ratte 9 rechts ist eine Kontinuitätsunterbrechung von ca. 2 mm nach 3 Wochen Verweildauer makroskopisch noch zu erkennen, die vermutlich durch Muskelzug am Fragment entstanden ist. Die übrigen Begrenzungslinien des Unterkiefers sind unauffällig. Wie weit sich die Leerdefekte mit Knochenregenerat gefüllt haben, ist röntgenologisch nicht sicher erkennbar, da sich das Zungenbein oft darüber projiziert (Abb.: 12 und 14).

Periimplantäre Osteolysen finden sich bei der Ratte 4 sowohl in der rechten als auch in der linken Kieferhälfte, wahrscheinlich ist es operationsbedingt zu einer Infektion gekommen, wobei der Gentamicingehalt des linken Implantatkörpers die Ausbreitung der Infektion nicht verhindern konnte (Abb.:14).

Bei der Präparation von Ratte 7 fällt auf, daß die Implantatzylinder im Knochen nicht stabil verankert sind.

Röntgenologisch findet sich eine periimplantäre Aufhellung von 0,3 mm im Durchschnitt (Abb.:15).

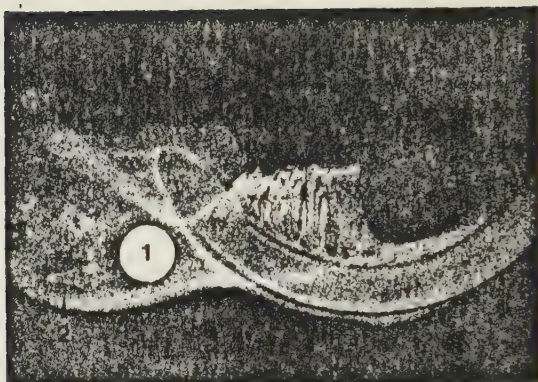


Abb.:12

Ratte 5, rechter Unterkieferast

Vergr.: 3,3fach

- 1 β -TCP-Keramik ohne Zusatz, 3 Wochen Liegezeit;
sehr enger Kontakt zwischen Implantat und Knochenlager.
 - 2 Leerdefekt, unscharf begrenzt, teilweise vom Zungenbein
überlagert.
- Schneidezahnlänge: über 3cm



Abb.:13

Ratte 8, linker Unterkieferast

Vergr.: 3,3fach

- 1 Gentamicinhaltige β -TCP-Keramik nach 3 Wochen Liegezeit
sehr enger Kontakt zwischen Implantat und Knochenlager.
 - 2 Leerdefekt mit wolkigen Regeneratsnestern dorsal.
- Schneidezahnlänge: über 3cm

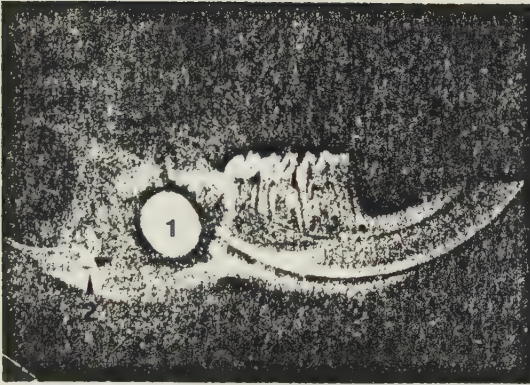


Abb.: 14

Ratte 4, rechter Unterkieferast Vergr.: 3,3-fach

- 1 β -TCP - Keramik ohne Antibiotikumzusatz;
zwei Wochen Liegezeit;
deutliche periimplantäre Osteolyse.
- 2 Leerddefekt, überlagert vom Zungenbein;
Schneidezahnlänge: 2,6 cm.

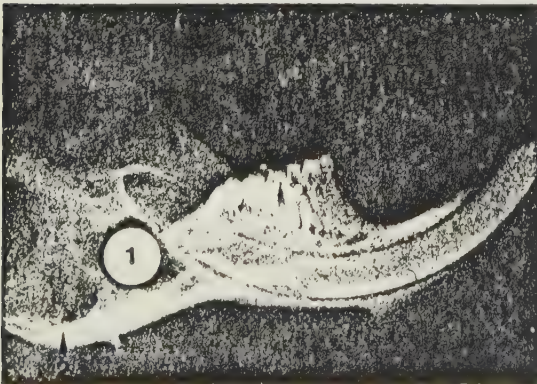


Abb.: 15

Ratte 7, rechter Unterkieferast Vergr.: 3,3-fach

- 1 β - TCP - Keramik ohne Antibiotikumzusatz;
drei Wochen Liegezeit;
periimplantäre Osteolyse von max. 1,5 mm
- 2 Leerddefekt, unscharf begrenzt;
Schneidezahnlänge: 3,3 cm.

5.3. Beschreibung der histologischen Befunde

Mikroskopisch sind die Implantate teilweise von einer zarten Bindegewebshülle umgeben, vermutlich wegen primärer mechanischer Instabilität (Abb.:19 und 21).

An anderen Stellen zeigt sich ein enger Verbund mit kortikalem (Abb.:19) oder spongiösem Knochen (Abb.:16,17 und 22), wobei eine bindegewebige Trennschicht nicht zu erkennen ist. Es fällt auf, daß die Oberfläche der Keramik an den Stellen, an denen ein Volkmann'scher Kanal mündet, aufgelockert wird. Herausgelöste Keramikpartikel finden sich dann reizlos in einiger Entfernung zum Implantat in benachbarten Gewebespalten sowie in einem Gefäßlumen (Abb.:19 und 20).

In Abb.:17 erkennt man deutlich Osteoblastenreihen, die sich in eine aufgelockerte Keramik vorschieben.

Dort, wo das Bohrloch nicht bündig mit dem Implantat abschließt, entstehen im Spaltraum geflechtartige Knochenregenerate, die an Kallusbildung erinnern (Abb.:21).

Der geschätzte Anteil der unregelmäßigen Resorption am Implantat, bezogen auf die Zirkumferenz des Zylinders, beträgt bei sechs Präparaten $1/4$; bei fünf Präparaten die Hälfte, wobei drei davon eine Liegezeit von 3 Wochen aufweisen. $3/4$ Resorptionsanzeichen am Umfang lassen sich bei fünf Präparaten feststellen; hier ist das Verhältnis deutlich Richtung 3 Wochen Liegezeit gegenüber 2 Wochen verschoben, nämlich $4 : 1$. Eine durchgehende Resorption entlang der Zirkumferenz des Zylinders fand sich noch bei keinem Präparat.

Keine Resorptionen weisen die Präparate der Tiere mit infiziertem Zylinder und mit vollständig bindegewebig eingeschiedenem Implantat auf (Tabelle X).

Die knöcherne Auffüllung des Leerdefektes ist teilweise bis zu drei Vierteln geschehen (Tabelle X). Bei Bohrlochdefekten mit einer geringeren Knochenregeneration liegt Muskelgewebe im Lumen (Abb.:23). Teilweise ist der Leerdefekt nicht zu beurteilen, weil er nicht exakt

in die Schnittebene zu liegen gekommen ist.

Neben den Bildern einer entzündungsfreien Einheilung finden sich Präparate der Ratte 4 mit ausgeprägter Entzündungsreaktion periimplantär in den beiden Kieferhälften. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit dem röntgenologischen Bild (Abb.:14). Diese Implantate weisen wie schon erwähnt keine Anzeichen einer Resorption auf.

Klinisch trat in keinem Fall eine Nahtdehiszenz auf, wohl aber war eine Schwellung zu beobachten.

Bei dem Tier Nr.7 zeigt sich ein besonders breiter Bindegewebssaum, der die Keramik vom Knochenlager vollständig trennt (Abb.:15). Dieses Bild zeigt sich sowohl rechts wie links, ist also unabhängig vom Gentamicinzusatz.

Die Lymphknoten, die gl.submandibularis sowie das muskuläre Kontaktgewebe erscheinen bei allen Tieren (mit Ausnahme von Tier 4) unauffällig. Die Muskelfasern sind im Bereich des über dem Knochenniveau prominenten Implantatkörpers zwar komprimiert, jedoch ohne besondere Fremdkörperreaktion oder Zeichen einer Degeneration.

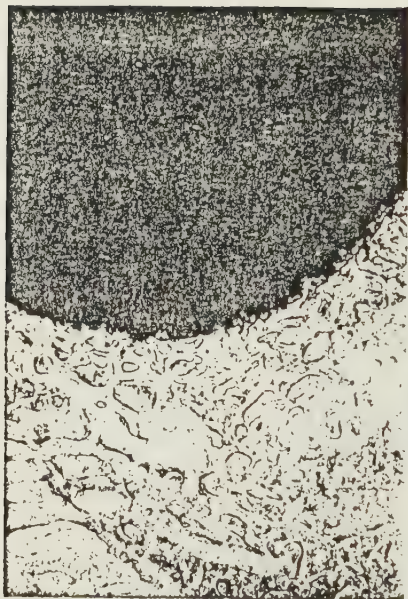


Abb.: 16



Abb.: 17

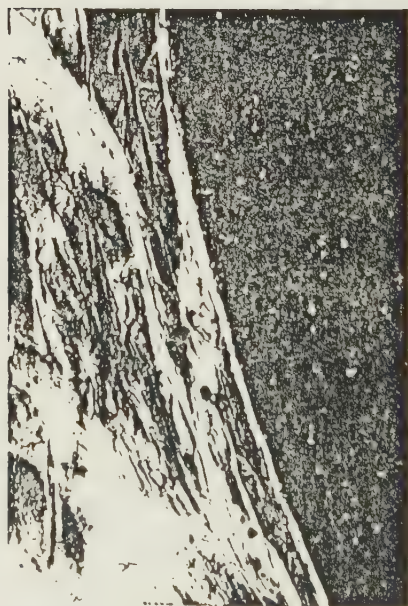


Abb.: 18



Abb.: 19

Abb.: 16

Ratte 6, rechter Unterkiefer

β -TCP-Keramik nach 3 Wochen

Liegezeit (oben im Bild)

Dichte Osteoblastensäume
schieben sich in das Implantat vor.

(vgl. Ausschnittsvergrößerung,
Abb.: 17)

Abb.: 17

Ratte 6, rechter Unterkiefer

Ausschnittsvergrößerung aus
nebenstehender Abb.

(Keramik links oben)

Deutlich erkennbare Osteoblasten-
reihen, die ohne Bindegewebssaum
mit der aufgelockerten Keramik-
oberfläche verzahnt sind.

Keramikpartikel liegen reizlos
in einiger Entfernung zum Implantat
zwischen Spongiosabälkchen, teilweise
auch in einem Gefäßlumen (Pfeil)

Methylenblau/Säurefuchsin

Präp.Nr.: 150/83; Vergr.: 25fach

Methylenblau/Säurefuchsin

Präp.Nr.: 150/83; Vergr.: 160fach

Abb.: 18

Ratte 5, linker Unterkiefer

Gentamicin-haltige β -TCP-

Keramik nach 3 Wochen Liegezeit

(rechts im Bild)

Links steht Kaumuskulatur in
Kontakt zur Keramik:

intakte Keramikoberfläche,
keine Fremdkörperreaktion,
zarter Bindegewebssaum,
unauffällige quergestreifte
Muskulatur.

Abb.: 19

Ratte 2, rechter Unterkiefer

β -TCP-Keramik nach 2 Wochen Liege-
zeit (rechts im Bild)

Keine Fremdkörperreaktion, normaler
lamellärer Knochen, sehr zellreich.

Zwischen Knochen und Implantat zeigt
sich nur ein zarter Bindegewebssaum,
der im Bereich des Volkmann'schen
Kanals (Pfeil) unterbrochen scheint.
Hier ist die Keramik an der Oberflä-
che auch stärker aufgelockert.

Methylenblau/Säurefuchsin

Präp.Nr.: 37/83; Vergr.: 160fach

Methylenblau/Säurefuchsin

Präp.Nr.: 15/83; Vergr.: 160fach

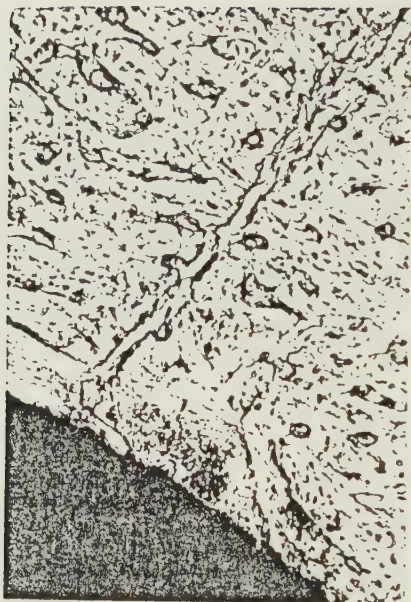


Abb.: 20



Abb.: 21

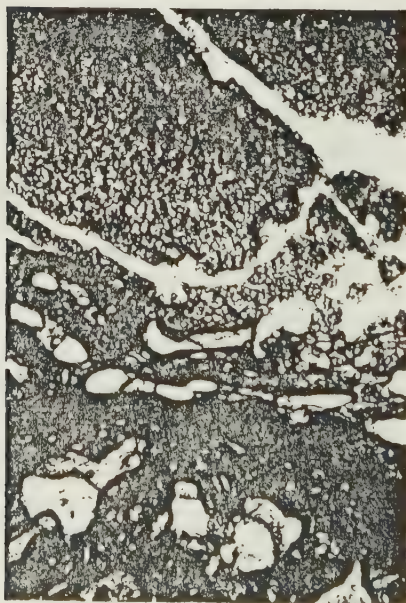


Abb.: 22



Abb.: 23

Abb.:20

Ratte 1, rechter Unterkiefer

β -TCP-Keramik ohne Zusatz nach 2 Wochen Liegezeit (links unten im Bild).

Ein Volkmann'scher Kanal (Pfeil) führt direkt zur Keramikoberfläche.

Herausgelöste Keramikpartikel finden sich reizlos in der unmittelbaren Nachbarschaft zum Implantat.

Methylenblau/Säurefuchsin

Präp.Nr.:109/83; Vergr.: 160fach

Abb.:22

Ratte 9, rechter Unterkiefer

β -TCP-Keramik nach 3 Wochen Liegezeit (oben im Bild)

Artifizielle Schollenbildung der Keramik; innige Verzahnung von Spongiosa-Bälkchen mit den Keramikschollen ohne bindegewebliche Trennschicht

Kossa-Färbung

Präp.-Nr.: 157/83; Vergr.: 100fach

Abb.:21

Ratte 2, linker Unterkiefer

Gentamicinhaltige β -TCP-Keramik nach 2 Wochen Liegezeit (ganz links im Bild).

Dort, wo die Keramik nicht bündig mit dem Bohrloch abschließt, findet die Knochenregeneration über geflechtartigen Knochen in gleicher Weise wie im Leerdefekt (rechts) statt (Pfeile).

Die Implantatoberfläche umgrenzt ein schmaler Bindegewebssaum reizlos. An der sichtbaren Keramikoberfläche ist keine bedeutsame Resorption erkennbar.

Methylenblau/Säurefuchsin

Präp.Nr.:25/83; Vergr.: 25 fach

Abb.:23

Ratte 5, linker Unterkiefer

Halbmondförmiger Ausschnitt des Leerdefektes, 3 Wochen post op. Kallusartig verdichtete Bälkchen sprossen von verschiedenen Seiten in das Lumen der Kontrollbohrung. Dazwischen liegt Kaumuskulatur, teilweise quergetroffen.

Methylenblau/Säurefuchsin

Präp.Nr.: 34/83; Vergr.: 25fach

Tabelle X

-74 -

Ratte Nr. Präp.-Nr.	Gentamicin ja/nein	Resorption am TCP-Implantat (Ge- schätzter Anteil an der Zirkumferenz des Zylinders)	Porosität der Keramik in %	Leerdeфект geschätzte Füllung durch Knochenrege- nerat (Liegedauer)
1 re. 108/83	nein	1/2	35 %	1/2 (2 Wochen)
1 li. 102/83	ja	1/4	35 %	1/2
2 re. 14/83	nein	3/4	35 %	nicht exact in der Schnittebene, teil- weise Reg.erkennbar.
2 li. 25/83	ja	1/4	35 %	1/2
3 re. 137/83	nein	1/2	35 %	nie in der Schnittebene
3 li. 48/83	ja	1/4	35 %	1/4
4 re. 121/83	nein	keine, da infiziert	35 %	1/4 (zentral gelegen)
4 li. 113/83	ja	keine, da infiziert	35 %	1/4
5 re. 53/83	nein	1/4	35 %	1/4 (3 Wochen)
5 li. 34/83	ja	1/2	35 %	1/2
6 re. 150/83	nein	3/4	35 %	3/4 (149/83)
6 li. 63/83	ja	1/4	35 %	nicht in der Schnitt- ebene, teilweise Re- generate erkennbar.
7 re. 59/83	nein	keine	35 %	1/2
7 li. 3/83	ja	keine	35 %	1/4
8 re. 90/83	nein	3/4	30 %	1/4
8 li. 76/83	ja	3/4	35 %	1/2 (3 Wochen)
9 re. 155/83	nein	1/4	30 %	dorsal frakturiert intra Op.; Defekt nicht vollständig geschlossen.
9 li. 21/83	ja	3/4	35 %	nicht beurteilbar.
10 re. 82/83	nein	1/2	30 %	1/2 (83/83)
10 li. 140/83	ja	1/2	35 %	3/4

5.4. Zusammenfassung der Befunde

In der Einheilung besteht zwischen gentamicinhaltiger und gentamicinfreier Keramik lichtmikroskopisch kein Unterschied. Die gute Knochenverträglichkeit des TCP war auch bei Gentamicin-TCP gegeben.

An beiden Implantatmodifikationen war bereits nach 2 - 3 wöchiger Liegezeit eine oberflächliche Resorption festzustellen, die anscheinend vom Ausmaß des Knochenkontaktes (vielleicht auch von der Porosität) abhängig ist. Mechanisch stabile Implantate sind von ortsständigen Knochenregeneraten ummauert, die sich von den Regenerationsnestern in den Leerdefekten nicht unterscheiden. Instabile Zylinder, die nur bindegewebig eingehilt waren, zeigten eine glatte Oberfläche. Resorptionslakunen in der Keramik stehen möglicherweise in enger räumlicher Beziehung zu Volkmann'schen Knochenkanälen.

In dem, der Keramik anliegenden Muskelgewebe war zwischen gentamicinhaltiger und gentamicinfreier Calciumphosphatkeramik kein Unterschied zu beobachten.

Die pharmakokinetische Untersuchung des Gentamicin-TCP-Drug-Depots läßt aufgrund der hohen Ausscheidungsrate im Urin innerhalb der ersten Woche nur einen sehr kurzfristigen Retardierungseffekt der Keramik ohne zusätzliche Hilfsstoffe erwarten.

6. Diskussion

Im Vordergrund der Behandlung bei Knochen- und Weichteilinfektionen steht die exakte chirurgische Sanierung und die Beseitigung von infektiösem Gewebe. Dies möchte man mit einer geringen Zahl von Eingriffen erreichen. Schneller Heilerfolg, einfache und sichere Anwendbarkeit der Behandlungsmethode und nicht zuletzt auch Kosten, die in vertretbarem Rahmen bleiben, sind weitere Forderungen, die man an ein Therapiekonzept richten muß.

Anfang der 60er Jahre hat man zur Behandlung der Osteomyelitis die Saug-Spül-Drainage als mechanisches Reinigungsprinzip entwickelt. Als Alternative wurde Mitte der 70er Jahre die lokale Antibiotika-Therapie unter Verwendung von PMMA-Kugeln vorgeschlagen. Gegenüber der Saug-Spül-Drainage hat sie den Vorteil, ohne permanente Belästigung des Patienten und ohne die hohe Gefahr von Sekundärinfektion anwendbar zu sein. Ihre Nachteile liegen in dem operativen zweiten Eingriff zur Entfernung der nicht resorbierbaren Kugeln mit anschließender Spongiosaplastik. Außerdem ist der Behandler auf ein bestimmtes Antibiotikum festgelegt.

Heutige Forschungsansätze bemühen sich, die lokalantibiotische Therapie der chronischen Osteomyelitis weiterzuentwickeln. Dabei ist es wohl noch eine offene Frage, welche Träger- und Wirkstoffkombination den besten therapeutischen Effekt erzielt. Die weitere Entwicklung implantierbarer Depotpräparate scheint heutzutage auch auf dem Sektor der Zahnheilkunde noch nicht am Ende ihrer Möglichkeiten zu sein.

Brook (11) diskutiert z.B. Freisetzungssysteme für Antiplaque- und Antikaries-Agentien, die in intraoralen Implantaten untergebracht sind. Die Abgabe von desensibilisierenden Substanzen bei bestimmten allergischen Erkrankungen oder die Freisetzung von speichelfördernden Mitteln bei

der Xerostomie aus einem Drug-Depot in einer prothetischen Versorgung sind weitere Zukunftsperspektiven.

Freie Antibiotikawahl - dem Antibiogramm entsprechend - und Resorbierbarkeit des Trägermaterials zeichnen Eigenblut-, Thrombin- und Kollagen-Plomben aus (Tabelle III). Jedoch ist die Freigabe der Chemotherapeutika aus derartigen Medikamententrägern zu rasch und nur kurzfristig (Schultheis).

Schultheis erreicht bei der Kombination einer resorbierbaren Prolaminlösung mit Tobramycin und Gentamicin therapeutische Wirkspiegel in den ersten fünf Tagen (allerdings hat er keine Freisetzungskurve mitgeteilt). Diese Zeitdauer wird von dem Autor für die Osteomyelitistherapie als ausreichend erachtet(86).

In der vorliegenden Studie konnte man mit Hilfe der mikrobiellen Analytik nachweisen, daß aktives Gentamicin in vivo aus einem β -TCP-Drug-Depot abgegeben wird. Die Freisetzungsphase dauert insgesamt etwa eine Woche. Jedoch erscheint der Retardierungseffekt noch nicht ideal, da ca. 90 % des Antibiotikums in den ersten vier Tagen ausgeschieden sind.

Bei der Weiterentwicklung dieses TCP-Drug-Depots gibt es mehrere Möglichkeiten, den Freisetzungsmechanismus zu beeinflussen. Die Wirkungsprinzipien, die für eine kontrollierte Freisetzung aus einem Medikamententräger in der Literatur diskutiert werden, teilt Brook in zwei Hauptgruppen:

- 1) Membran-Diffusions-Systeme (= gekapselte Wirkstoffsysteme).
- 2) Kombinationen aus Wirkstoff und Freisetzungssystem in einem festgefügt Verbund.

Beispielsweise ist ein Retardierungseffekt über die Oberflächenversiegelung vorstellbar. Eitenmüller und Peters (22) verwenden zur Dragierung von TCP-Granulat lösliche Überzüge aus Ethocel (Ethyläther der Zellulose) und

Dynesan 118 (Stearinsäure-Triglycerid). Es zeigte sich bei Ethocel eine stark verlangsamte Freisetzung von FVP-Jod aus den porösen, resorbierbaren TCP-Keramikgranula. Nach Meinung dieser Autoren sollte man eine Steuerbarkeit anstreben, denn die Abgabegeschwindigkeit einer antimikrobiell wirksamen Substanz kann nicht ausschließlich zufälligen Gegebenheiten überlassen bleiben. Bei der Verwendung des extrem gut wasserlöslichen Gentamicin-Sulfats in einem Drug-Depot bieten sich zur Retardierung auch Veränderungen in der Zusammensetzung der Moleküle an, die die Wasserlöslichkeit herabsetzen. Anstelle des Gentamicin-Sulfats sind z.B. Verbindungen mit der Hesperidinsäure bekannt, die zu einer geringeren Wasserlöslichkeit führen. Allerdings können sich hier Schwierigkeiten ergeben, das Keramikmaterial mit einer entsprechend hohen Dosis zu beladen (Alex, R. pers. Mitteilung 1.1.1986).

Weitere Möglichkeiten, die Freisetzungskinetik zu beeinflussen, bestehen in der Änderung der Granulagröße (= Änderung des Volumen-Oberflächenquotienten) und in Variationen der Schichtdicke des Überzugmaterials. Zur Erzielung eines initial hohen Gewebespiegels kann ein Teil des verwendeten Granulats undragiert bleiben, der mit einer Membran überzogene Rest wäre für die verzögerte Freisetzung verantwortlich.

Anderson (1) zieht noch eine weitere Einflußmöglichkeit in Betracht. Seine tierexperimentellen Versuche an Silikon-Drug-Depots zeigen, daß die bindegewebige Einscheidung, die durch ein Implantat hervorgerufen werden kann, die Freisetzung eines medikamentösen Zusatzes in verschiedener Weise beeinflussen kann. Proportional zum Wachstum der Bindegewebshülle kann weniger Wirkstoff das umliegende Gewebe erreichen.

Bei der Therapie infizierter Knochendefekte mit einem resorbierbaren Trägerstoff, der gleichzeitig die Knochenhöhle auffüllt, ist die bindegewebige Einscheidung weniger erwünscht, allenfalls als intermediäre Phase bei der knöchernen Substitution.

In unserer Studie kam es in einem Fall zu einer vollständigen bindegewebigen Abkapselung des Implantatzylinders, was durch eine primäre mechanische Instabilität hervorgerufen worden ist.

Walter und Mang (94) beheben diesen Unsicherheitsfaktor durch Fixation des TCP mit einem Fibrinkleber im Knochen. Ob diese Kombination bei intakter Blutgerinnung wirklich bessere Erfolge bringt, erscheint noch nicht gesichert.

In der Einheilung besteht bei unseren histologischen Befunden zwischen gentamicinhaltiger und gentamicinfreier Keramik lichtmikroskopisch kein Unterschied. Die ausgezeichnete Knochenverträglichkeit, die durch tierexperimentelle und klinische Erfahrungen gut belegt ist (Bhaskar, Denissen, Levin), war auch bei gentamicinhaltiger Keramik gegeben. Da die in vivo Freisetzungsdauer des Gentamicins,

wie schon erwähnt, sehr kurz war, konnte nach einer Liegedauer von 2-3 Wochen keine nachteilige Wirkung des Antibiotikums auf das Remodelling des Knochens mehr erwartet werden. Die Abbaubarkeit des TCP ist von zahlreichen Autoren beschrieben worden, jedoch ist der genaue biochemische und zelluläre Mechanismus noch immer ungeklärt. Im Einklang mit Winter und Griss stellten wir bei Keramikkontakt zum Weichgewebe keine Resorption fest; ebenso wenig nach Umscheidung des Implantats durch eine Bindegewebshülle. Resorption an einer TCF-Keramik setzt engen Knochenkontakt und damit mechanische Ruhe bei der Einheilung voraus.

Wir haben in unserem Tierexperiment bereits nach 3 Wochen oberflächliche Resorptionen an den Keramikzylindern beobachten können. Resorptionen finden nicht - wie man bei einer allgemeinen hydrolytischen Auflösung durch die Flüssigkeit des Extrazellulärtraumes vermuten könnte (Fischer-Brandies, Dielert und Bagambisa (25) 1985) - gleichmäßig an der ganzen Oberfläche des Prüfkörpers statt. Sondern diese Erscheinungen trifft man in der Anfangsphase nur an einzelnen umschriebenen Stellen an, die stets Nachbarschaft von mineralisiertem Knochen voraussetzen. Es entstehen kleine, lakunenartige Arrosionen der Oberfläche oder dicht darunter im Keramikmaterial. Hier erscheint die granuläre Struktur der Sinterkörper aufgelockert; einzelne Partikel lösen sich zum Lumen der Lakune hin ab. In diesen Lakunen, die auffallend oft mit kanalikulären Strukturen im Knochen vergesellschaftet sind, scheint ein resorptives Bindegewebe zu liegen. Wegen der technisch bedingten relativ dicken Schnittstärke (40-50 μm) ist allerdings eine genaue Differenzierung der Zelltypen nicht möglich gewesen. Später im Verlauf der Liegezeit sieht man in größeren Arrosionshöhlen, daß Osteoblasten mit Osteoid und mineralisiertem Knochen in die Resorptionsbezirke nachgewandert sind.

Als Fazit aus unseren Studien möchten wir festhalten, daß das vorgestellte Gentamicin-Drug-Depot aus β -TCP

von der Frage der Einheilung her für den vorgesehenen Zweck geeignet erscheint. Die Bioaktivität des Keramikmaterials scheint durch den antibiotischen Zusatz nicht nennenswert gestört zu sein. Ob dies allerdings bei der erforderlichen Verbesserung der Pharmakokinetik z.B. durch Retardierungshilfsstoffe so bleibt, läßt sich nur in weiteren Tierexperimenten abklären.

Auch die Frage nach der Wirksamkeit derartiger Depotpräparate in vivo läßt sich endgültig nur im Osteomyelitis-Versuch und in der klinischen Prüfung am Menschen abschätzen.

Abschließend ist zu betonen, was wohl für jede Form einer lokalantibiotischen Therapie der Osteomyelitis gilt: Die langerprobten und bewährten Regeln der chirurgischen Revision eines ostitischen Herdes sind keinesfalls überholt. Die lokale Antibiose ist nur als Ergänzung, nicht als Ersatz chirurgischer Maßnahmen sinnvoll, die auch heute noch bei der chronischen Osteomyelitis im Vordergrund der Behandlung stehen.

7. Zusammenfassung

Ein historischer Überblick zeigt die verschiedenen Wege zu einer wirksamen Osteomyelitis-Therapie in der heutigen Zeit auf.

Nachdem die operative Knochenbruchbehandlung aufgrund gestiegener Unfallzahlen zugenommen hat, ist auch die traumatische Osteomyelitis zu einer Erkrankung mit sozialer Bedeutung geworden.

Eine Übersicht über die heute gebräuchlichen und die in Erprobung stehenden Verfahren stellt die Bemühungen zur Bekämpfung der akuten und der chronischen Osteomyelitis dar.

Ein potentieller Knochenersatzstoff, das β -Tricalciumphosphat wird besprochen. Nach der chemisch-physikalischen Beschreibung folgt die Schilderung des biologischen Verhaltens und der bisherigen therapeutischen Anwendungen. Aufgrund der guten Erfolge einer adjuvanten Therapie der chronischen Osteomyelitis mit gentamicinhaltigen PMMA-Kugeln wird ein entsprechendes Drug-Depot, basierend auf TCP, vorgestellt.

Im tierexperimentellen Teil der Arbeit werden die Ergebnisse nach der Implantation eines gentamicinhaltigen

β -TCP-Drug-Depots in den Unterkiefer von 10 Ratten geschildert. Das Implantat zeigt nach zwei- und dreiwöchiger Liegezeit histologisch eine ausgezeichnete Einheilung im Knochen.

Die Freisetzung von aktivem Gentamicin läßt sich im Urin nachweisen und dauert knapp eine Woche.

Gentamicinhaltige Tricalciumphosphatkeramik erscheint für die ergänzende lokalantibiotische Therapie von Knocheninfektionen geeignet, sofern die Pharmakokinetik verbessert, die Metabolisierung von TCP weiter geklärt ist und sensible Keime vorliegen.

8. Literaturverzeichnis

1. Anderson, J.M., Niven, H., Pelagalli, J., Olanoff, L.S. and Jones, R.D.: The role of the fibrous capsule in the function of implanted drug-polymer sustained release systems. *J Biomed Mat Res* 15, 889 (1981).
2. Asche, G.: Lokale Infektionsprophylaxe bei frischen offenen Knochen- und Weichteilverletzungen. *Unfallchirurgie, Symposium München 1*, 50 (1976)
Hrsg.: Contzen VLE Verlag, Erlangen.
3. Benagiano, G., Ermini, M. et al.: Studies on sustained Contraceptive Effects with Subcutaneous Polydimethylsiloxane Implants. *Acta Endocrinol* 73, 335 (1975).
4. Beumer, J., Harrison, R.: Osteoradionecrosis: predisposing factors and outcomes of therapy. *Head Neck Surg* 6 (4) (1984) 819.
5. Bhaskar, S.N., Brady, J.M. et al.: Biodegradable ceramic implants in bone. Electron and light microscopic analysis. *Oral Surg Med Path* 32 (2), 336 (1971).
6. Blencke, B.-A.: Implantatwerkstoffe für den Knochen- und Gelenkersatz. *Dtsch Ärzteblatt* 48, 2845 (1977).
7. Bochlogyros, N., Henschler, R., Becker, R., Zimmermann, E.: Ein neues Verfahren der Implantation von Hydroxylapatit-Verwendung eines Fibrinklebers. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir* 8, 398 (1984).
8. Boone, M.F., Kafrawy, M.-H.: Trikalziumphosphat zur Fulpenüberkappung. *Oral Surg* 47, 2870 (1979).
9. Boyne, P.J., O'Leary T.J., Cox, C.F.: Hydroxylapatite, Beta Tricalciumphosphate and autogenous and allogenic bone for filling periodontal defects, alveola ridge augmentation and pulp capping. *JADA* 108, 822 (1984).
10. Brady, J.M., Cutright, D.: Scanning and transmission electron microscopy of bone formation in ceramic. *J Amer dent Res* 54. Spile Iso A Abstr 344 (1975).
11. Brook, M., v.Noort, R.: Controlled Delivery of Drugs. A Review of Polymer-based Devices. *Br Dent J* 157, 11 (1984).
12. Burri, C., Willenegger, H. (Hrsg.): Posttraumatische Ostitis, Huber, Bern, Stuttgart, Wien 1979.
13. Burri, C., Rütger, A. (Hrsg.): Lokalbehandlung chirurgischer Infektionen. Huber, Bern, Stuttgart, Wien (1980).
14. Burri, C., Lob, G.: Taurolin® -Gel in der Ostitis-Behandlung. *Akt Traumatol* 12, 159 (1982).
15. Dahlgren, J.G., Anderson, E.T., Hewitt, W.L.: Gentamicin Blood Levels: A Guide to Nephrotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 8 (1), 58 (1975).

16. Daßbach, A., Hamacher, E., Neubert, H. (Hrsg.): Arbeits- und Wegeunfälle in der medizinischen Rehabilitation. Statistik über verletzte Körperteile, Verletzungsarten und Verletzungsfolgen. Hrsg.: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V., Langewarteweg 103, 5300 Bonn 1 (1985).
17. Denissen, H.W., Kloppe, P.J. et al.: Calciumhydroxylapatite (CHA) as Root Implant. J Dent Res 11, 2262 (1979).
18. Die Liste Pharmindex III/82. I.M.P. Verlagsgesellschaft mbH, Neu-Isenburg.
19. Dingeldein, E., Wahlig, H.: Gentamycin-Konzentrationen in Körperflüssigkeiten von Patienten nach Implantation von Gentamycin-PMMA-Kugeln. Unfallchirurgie 1, Symposium München (1976) Hrsg.: Contzen, C., VLE Verlag, Erlangen.
20. Eberle, H.: Experiences in the treatment of posttraumatic osteomyelitis and soft-tissue infection, especially in vascular surgery, with gentamicin-PMMA chains. Excerpta Medica, Intern.Congress Series 556, 127 (1981).
21. Eitenmüller, J.: Resorbierbare Antibiotikum-/Antiseptikum-Tricalcium-Phosphat-Keramik zur lokalen Behandlung der Osteomyelitis - Eine tierexperimentelle Untersuchung am Hund. Z Orthop 122, 574 (1984).
22. Eitenmüller, J., Peters, G., Golsong, W., Weltin, R.: Die Freisetzungsverzögerung von Polyvinylpyrrolidon-Jod-Komplex aus porösen, resorbierbaren Tricalciumphosphat-Keramikgranulata durch die Verwendung löslicher Überzüge zur lokalen Behandlung der Osteomyelitis. Eine tierexperimentelle Untersuchung. Unfallheilkunde 87, 517 (1984).
23. Engler, I.: Behandlung der posttraumatischen Osteomyelitis im Rahmen eines Rehabilitationszentrums. Unfallchirurgie, Symposium München 1 (1976).
24. Federspil, P., Schätzle, W., Tiesler, E.: Pharmacokinetics and ototoxicity of Gentamicin, Tobramycin and Amikacin. J infections Diseases 134, 200 (1976).
25. Fischer-Brandies, E., Dielert, E., Bagambisa, F.: Grenzschichtstrukturen Hydroxylapatit-Knochen beim Hund. Fortschr Zahnärztl Implantol 1, 224 (1985).
26. Flores de Jacoby, L., Sluka, H., Preusse, G.: Über die Verwendung von Bindegewebe des Gaumens und TCP zur Knochenbildung sowie der "Swaging Methode" im Bereich des Parodontalknochens. Dtsch Zahnärztl Z 34, 322 (1979).
27. Gerlach, K.L., Pape, H.-D., Eitenmüller, J.: Resorbierbare Gentamicin-haltige HA-Keramik zur Behandlung der Unterkieferosteomyelitis, erste Erfahrungen. HA-Keramik 2. Kölner Symposium 18.1.1985.
28. Götz, J., Wesch, G.: Behandlung der chron. Osteomyelitis mit Taurolin-Gel-Stäben. Z Orthop 119, 433 (1981).

29. Gordon, R.C., Regamy, C., Kirby, W.M.: Serum Protein-Bindings of the Aminoglycoside Antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2 (3), 214 (1972).
30. Goudarzi, Y.M.: Zur Behandlung der posttraumatischen Knochen- und Weichteilinfektionen mit Gentamycin-PMMA-Ketten. Ein Erfahrungsbericht aus dem Iran. *Akt Traumatol* 11, 7 (1981).
31. De Groot, K.: Bioceramics consisting of calciumphosphate salts. *Biomaterials* 1, 47 (1980).
32. De Groote, W., Van Dooren, J., Verdonk, R. et al.: The use of gentamicin-PMMA beads in the treatment of osteomyelitis. *Excerpta Medica, International congress series* 556, 44 (1981).
33. Gruh, W., Frenkel, G.: Kombiniertes operativ-medikamentöses Vorgehen bei einer Unterkieferosteomyelitis mit einer Gentamicin-PMMA-Kette. *Zahnärztl Welt/Reform*, Heft 23/24 (87), 1120 (1978).
34. Guo Fen: Gentamycin-PMMA-Kugeln und -Ketten in der Behandlung von Osteomyelitis und Weichteil-Infektionen. *Fortschr Medizin* 98 (33), 1267 (1980).
35. Härle, A.: Die Behandlung der Osteomyelitis mit dem Gentamycin-PMMA. *Orthopädische Praxis* 10, 765 (1978).
36. Härle, A.: Treatment of haematogenous osteomyelitis in children by application of gentamicin-PMMA beads. 13th International Congress of Chemotherapy SS 7.23/2-6 (1983).
37. Harnisch, H.: Osteomyelitis der Kiefer. Harnisch, Gabka, Braun (Hrsg.): *Handlexikon der Zahnärztlichen Praxis* Bd 2 Medica Verlag Stuttgart, Wien, Zürich (1967) S.1127.
38. Horch, H.H., Steegmann, B.: Erfahrungen mit dem resorbierbaren TCP-Keramikgranulat zur Füllung größerer Knochen-defekte nach Zystektomie im Kieferbereich. *Dtsch Zahnärztl Z* 40, 672 (1985).
39. Jacobs, H.G.: Zur Entwicklung der enossalen Implantologie. *ZM-Fortbildung* 5, 254 (1979).
40. Jarcho, M.: Calciumphosphate ceramics as hard tissue prothetics. *Clin Orthoped Rel Res* 157, 259 (1981).
41. Jelinek, J.A., Rotter, M.: Mikrobiologische Untersuchungen nach Implantation von Gentamycin-PMMA-Kugeln und -Ketten. Vorläufiges Ergebnis einer offenen Feldstudie in Wien. *Unfallchirurgie, Sonderheft* 1 (1976) Verlag für Lehrmittel, Wissenschaft und Forschung, Erlangen.
42. Jenny, G., Taglang, G.: Lokale Knocheninfektionsbehandlung mit Gentamycin-PMMA-Kugelketten. *Beitr Orthop u Traumatol* 27 (8), 442 (1980).

43. Kallenberger, A.: Die Wirkung von Biokeramik (Kalziumphosphatkeramik) auf kultivierte Kaninchenfibroblasten. Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 88, 90 (1978).
44. Karbe, E., Köster, K., Kramer, H., Heide, H.: Knochenwachstum in porösen, keramischen Implantaten beim Hund. Langenbecks Arch Chir 338, 109 (1975).
45. Kayser, F.H., Eberle, H.: Bacteriological aspects of chronic posttraumatic osteomyelitis. Excerpta Medica, International Congress 556, 1 (1981).
46. Kirch, J.M., Randzio, J.: Lokale Chemotherapie bei Kieferosteomyelitis. In Vorbereitung 1985.
47. Klemm, K.: Die Behandlung chronischer Knocheninfektionen mit Gentamycin-PMMA-Ketten und Kugeln. Unfallchirurgie, Sonderheft 1, 20 (1976) Symposium München (1976) Editor H. Contzen VLE Verlag, Erlangen.
48. Klemm, K.: Die Behandlung abszedierender Knochen- und Weichteilinfektionen. Chirurgie d. Gegenwart, Bd IVa, Verlag Urban u. Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore.
49. Klemm, K.: Posttraumatische Osteomyelitis: Temporäre Implantation von Septopal^R-Ketten zur ergänzenden lokalantibiotischen Behandlung. Dtsch Ärzteblatt 77, 2281 (1980).
50. Köhler, St., Retemeyer, K., Berger, G.: Resorbierbare Keramiken in der tierexperimentellen Erprobung. Dtsch Gesundh.-Wesen 35, 1343 (1980).
51. Köster, K., Karbe, E., Kramer, H., Heide, H.: Experimenteller Knochenersatz durch resorbierbare Calciumphosphatkeramik. Langenbecks Arch Chir 341, 77 (1976).
52. Köster, K., Heide, H., König, R.: Resorbierbare Calciumphosphatkeramik im Tierexperiment unter Belastung. Langenbecks Arch Chir 343, 173 (1977).
53. Köster, K., Heide, H., König, R.: Histologische Untersuchung an der Grenzfläche zwischen Knochengewebe und Calciumphosphat-, Calciumaluminat- und Aluminiumoxidkeramik. Z Orthop 115 (5), 693 (1977).
54. Kopecek, J.: Controlled biodegradability of polymers - a key to drug delivery systems. Biomaterials 5, 19 (1984).
55. Kosek, J.C., Mazze R.J., Cousins, M.J.: Nephrotoxicity of Gentamicin. Laboratory Investigation 30 (1), 48 (1974).
56. Levin, M.P., Getter, L., Cutright, D.E., Bhaskar, S.N.: Biodegradable ceramic in periodontal defects. Oral Surg 38, 344 (1974).
57. Lob, G.: Perioperative Wundspülung - Vergleich Taurolin 1 % und Nebacetin-Lösung. Internationales Taurolin-Symposium München 22.10.1983.

58. Ludwig, H., Haneke, A.: Ein neues Verfahren in der Behandlung der Osteomyelitis. Vorläufige Mitteilung. Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 2, 190 (1978).
59. Mackey, D., Varlet, A., Debeaumont, D.: Antibiotic loaded plaster of Paris pellets: an in vitro study of a possible method of local antibiotic therapy in bone infections. Clin Orthop 167, 263 (1982).
60. Merck, E.: Polymethylmethacrylat mit dem Breitbandantibiotikum Gentamycin und Röntgenkontrastmittel. Informationszeitschrift über Septopal[®]-Kette; Septopal[®] - Kugeln (1980).
61. Mors, W.A., Kaminski, E.J.: Osteogenic Replacement of Tricalcium Phosphat Ceramic Implants in the Dog Palate. Archs oral Biol 20, 365 (1975).
62. Nentwig, H.: Moderne Implantatmaterialien. ZP 31 (1), 4 (1980).
63. Nentwig, G.H., Kniha, H.: Zur Behandlung postchirurgischer Knocheninfektionen. 34. Kongress der Dtsch.Ges.f. Mund-, Kiefer- u. Gesichtschirurgie 5.-9.6.84 Frankfurt a. Main.
64. Nery, E.B., Lynch, K.L., Rooney, G.E.: Alveolar ridge augmentation with Tricalciumphosphate ceramic. J. prosth. Dent. 40, 668 (1978).
65. Newesely, H.: Übersicht über Implantatwerkstoffe. Dtsch Zahnärztl Z 34, 650 (1979).
66. Newesely, H.: Grundprinzipien bioreaktiver Implantate. ZMKheilkunde 72, 230 (1984).
67. Ochsner, F.E., Berchtold, D., Uehlinger, K.: Ein- und Abbau von resorbierbarer Trikalziumphosphatkeramik in Granulatform. Z Orthop 122, 573 (1984).
68. Olanoff, L.S. et al.: Sustained Release of Gentamicin from Prosthetic Heart Valves. Trans Am Soc Artif Intern Organs, XXV, 334 (1979).
69. Osborn, J.F., Weiß, Th.: Hydroxylapatitkeramik - ein knochenähnlicher Biowerkstoff (vorläufige Mitteilung). Schw Mschr Zahnheilk 10, 1166/118 (1978).
70. Osborn, J.F., Kovacs, E., Kallenberger, A.: Hydroxylapatitkeramik - Entwicklung eines neuen Biowerkstoffes und erste tierexperimentelle Ergebnisse. Dtsch Zahnärztl Z 35, 54 (1980).
71. Osborn, J.F., Donath, K.: Die enossale Implantation von Hydroxylapatitkeramik und Tricalciumphosphat: Integration versus Substitution. Dtsch Zahnärztl Z 39, 970 (1984).
72. Otte, J.-H.: Leitfaden der Medizinischen Mikrobiologie. Gustav-Fischer Verlag Stuttgart(1974) S.90.

73. Petri, W.H., Schaberg, S.J.: The Effects of Antibiotic-supplemented Bone Allografts on Contaminated, Partially avulsive Fractures of the Canine Ulna. *J Oral Maxillofac Surg* 42, 699 (1984).
74. Pfirrmann, R.W.: Taurolin: Einführung in ein neues Chemotherapiekonzept zur Bekämpfung chirurgischer Infektionen. Internationales Taurolin-Symposium 22.10.83 München.
75. Probst, J., Übelhör, A.: Treatment of chronic posttraumatic osteomyelitis with gentamicin-PMMA-chains-7-9 year follow-up results. 13. Internationaler Kongress über Chemotherapie 28.8. bis 2.9.83, Wien.
76. Randzio, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Einheilung von enossalen Dentalimplantaten. *Med Diss München* (1980).
77. Riess, G.: Das TCP-Konzept in Theorie und Praxis. *Zahnärztl Praxis* 32, 12 (1981).
78. Riess, G.: Klinisch-evolutionäre Aspekte der implantologisch-rekonstruktiven Zahnheilkunde. Das TCP-System nach 4jähriger klinischer Erprobung. *Die Quintessenz* 4, 723 (1982). Carl Hauser Verlag München.
79. Rosemann, T.J.: Silicon Rubber: A Drug-Delivery System for Contraceptive Steroids, in *Controlled Release of Biologically Active Agents*. A.C. Tranquary and R.Lacey, Eds. Plenum Press, New York, 1974 p.99.
80. Rothstein, S.S., Paris, D., Sage, B.: Use of durapatite for the rehabilitation of resorbed alveolar ridges. *JADA*, Vol. 109 (1984).
81. Ryan, D.M.: Implanted Tissue-Cages: A Critical Evaluation of their Relevance in Measuring Tissue Concentrations of Antibiotics. *Scand J Infect Dis, Suppl* 13, 58 (1978).
82. Scharbach, H.: Ein neuer Verbundwerkstoff für die Skelettimplantologie. *Zahnärztliche Praxis* 3, 98 (1982).
83. Schlegel, D.: Akute Maxillitis im Kindesalter (=Oberkieferosteomyelitis = Zahnkeimosteomyelitis), Harnisch, Gabka, Braun (Hrsg.). *Handlexikon der Zahnärztlichen Praxis Bd 2*. Medica Verlag Stuttgart-Wien-Zürich (1967) S.1779.
84. Schmidt, K.H., Eitenmüller, J. et al.: Antibakterielle Wirksamkeit und Gewebeverträglichkeit von Hydroxyl-Silber-Phosphat in Abhängigkeit von der Silberphosphatkonzentration und der Brenntemperatur. *Hydroxyl-Apatitkeramik 2.Kölner Symposium* 18.1.1985.
85. Schulte, W.: Über den primären Nahtverschluß nach intraoralen Eingriffen am Kieferknochen und die Defektversorgung mit Gelatineschwamm, Penicillin und Thrombin. *Dtsch Zahnärztl Z*, 14, 456 (1959).

86. Schultheiss, K.H., Rehm, K.: Die Behandlung von Knochen- und Weichteilinfektionen mit einer neuen resorbierbaren Antibiotikaträgersubstanz. *Acta Chirurgica Austriaca* 51, 240 (1983).
87. Sörgel, N.: TCP-Europäischer Kongreß für Bioimplantologie und Gnathologie. *ZM* 71 (22), 1315 (1981).
88. Sonntag, H.G.: Hygienemaßnahmen als Vorbereitung für kieferchirurgische Eingriffe. *Zahnärztl Praxis* 32, 12 (1981).
89. Stemberger, A., Ascherl, R. et al.: Experimentelle Untersuchungen zur Behandlung von Osteomyelitiden mit resorbierbaren biologischen antibioticagetränkten Arzneistoffträgern. *Chirurgisches Forum '83 f.experim.u.klinische Forschung*. Hrsg.: H.W. Schreiber. Springer, Berlin, Heidelberg 1983, S.141.
90. Strassl, H., Lintner, F.: Kann Hydroxylapatit bei bestimmten kieferchirurgischen Indikationen autologen Knochen ersetzen? *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 8, 446 (1984).
91. Strub, J.R., Gaberthüel, T.W.: Trikalziumphosphat und dessen biologisch abbaubare Keramik in der parodontalen Knochenchirurgie. Eine Literaturübersicht. *Schweiz Mschr Zahnheilk* 88. *Acta Parodontologica* 7 (3), 798 (1978).
92. Wagner, W., Scheunemann, H.: Zur Therapie der chronisch rezidivierenden Osteomyelitis des Unterkiefers. *Fortschritte der Kiefer- u. Gesichtschirurgie*, Bd XXIX, Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1984, S.44.
93. Wagner, W., Wahlmann, U.W.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zur Knochen-Regeneration nach der Implantation verschiedener Kalziumphosphat-Keramiken. *DZ* 40, 664 (1985).
94. Walker, M.M., Katz, J.H.: Mechanisms of Adhesion Between Bone and Calcium-Phosphate Dental Implants. *J Dent Res*, IADR abstracts 822, 297 (1979).
95. Walter, C., Mang, W.L.: Künstlicher Knochen (Tricalciumphosphat) in der Gesichtschirurgie. *Laryng Rhinol Otol* 61, 354 (1982).
96. Werner, H.: *Klinische Anaerobier-Bakteriologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York (1982).
97. Willenegger, H.: A) Die Spül-Saugdrainage. Indikation, Wirkungsweise und Technik. B) Desinfektionslösungen. Lokalbehandlung chirurgischer Infektionen. 11. Reisenburger Workshop zur klin. Unfallchirurgie. Hrsg.: Burri, C., Rüter, A. Huber, Bern, Stuttgart, Wien (1979).
98. Winter, M., Griss, P.: Ist die Apatit-Keramik ein Knochenersatzmaterial? - Eigene Untersuchungen. *Z Orthop* 122, 584 (1984).

Lebenslauf

Am 10.07.1954 wurde ich als zweite Tochter des praktischen Arztes Dr. Gustav Rhomberg und seiner Ehefrau Herta Rhomberg, geb. Hoffmann, in Weißenburg in Bay. geboren.

- | | |
|-------------|---|
| 1960 - 1964 | Volksschulzeit in Weißenburg in Bay. |
| 1964 - 1973 | Besuch des Math.- nat. Zweiges des Weißenburger Gymnasiums und Abitur. |
| 1973 - 1975 | Ausbildung zur med. techn. Assistentin an den priv. Walner-Schulen in München. |
| 1975 - 1979 | Ausübung des MTA-Berufes am Pathologischen Institut der Universität München, histologisches Speziallabor. |
| 1979 - 1984 | Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig - Maximilians - Universität in München. |
| 1984 - | Assistenz-Zahnärztin in der Praxis Dr. Gerhard Schuh in München. |

Herrn Prof. Dr. Dr. D. Schlegel danke ich für die Überlassung des Themas und seine lebenswürdige Unterstützung.

Herrn Dr. Dr. J. Randzio bin ich für die hervorragende Betreuung und seine wertvollen Hinweise zu Dank verpflichtet.

Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Permanetter danke ich für die lebenswerte Durchsicht meiner histologischen Präparate.

Herrn Apotheker R. Alex sage ich meinen Dank für die unterstützenden Untersuchungen.

Herrn Dr. G. Schuh bin ich für die persönliche Unterstützung und für die Zeit, die er mir zur Verfassung dieser Arbeit gegeben hat, sehr dankbar.

Frau M. Kremp sage ich meinen herzlichen Dank für die Geduld bei der schriftlichen Ausführung.

Die vorliegende Untersuchung ist aus Mitteln des Vereins zur Förderung der wissenschaftlichen Zahnheilkunde in Bayern e. V. finanziell unterstützt worden.

